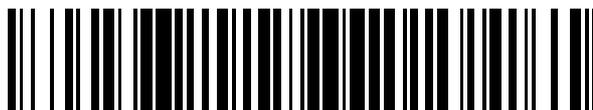


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 999**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2008 E 08742430 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2139334**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos 2-cianofenil-condensados y composiciones y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**17.04.2007 US 925109 P**

**08.01.2008 US 10512 P**

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

**05.11.2013**

73 Titular/es:

**EVOTEC AG (100.0%)**

**Manfred Eigen Campus, Essener Bogen 7  
22419 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:

**WEI, ZHI-LIANG;  
DUNCTON, MATTHEW ALEXANDER JAMES;  
KINCAID, JOHN;  
KELLY, MICHAEL G.;  
O'MAHONY, DONOGH y  
WANG, ZHAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 427 999 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 heterocíclicos 2-cianofenil-condensados y composiciones y usos de los mismos.

**CAMPO**

5 Se proporcionan en la presente memoria compuestos heterocíclicos condensados de la clase tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. También se proporcionan dichos compuestos para uso en métodos para prevenir y/o tratar enfermedades en mamíferos, tales como (pero no limitadas a) artritis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, asma, infarto agudo de miocardio, síndromes de dolor (agudo y crónico o neuropático), trastornos neurodegenerativos, esquizofrenia, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, enfermedad del intestino inflamado y trastornos autoinmunitarios y activar la neuroprotección, usando los compuestos heterocíclicos condensados y las composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente memoria.

**ANTECEDENTES**

Se buscan estrategias terapéuticas para el tratamiento eficaz del dolor y trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

15 La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional, Número WO 02/08221 desvela diarilpiperazina y compuestos relacionados que se supone que son útiles en el tratamiento de estados de dolor crónico y agudo, escozor e incontinencia urinaria.

20 La Patente Internacional WO 02/053558 describe algunos derivados de quinazolona como antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1A/B y las Patentes Internacionales WO 03/076427 y WO 04/041259 describen ambas compuestos de la misma clase para uso en el tratamiento de disfunción sexual femenina. La Patente Internacional WO 04/56774 describe algunos análogos de arilamida del ácido bifenil-4-carboxílico sustituida con posible aplicación como moduladores de los receptores. También, la Patente Internacional WO 03/104230 describe algunos derivados de pirimidina bicíclicos y la Solicitud de Patente de EE.UU. Publicada N° de Serie 20030092908 y la patente internacional WO 02/087513 describen inhibidores de PDE7 heterocíclicos condensados.

25 Las Patentes de EE.UU. Nos. 3.424.760 y 3.424.761 describen ambas una serie de 3-ureidopirrolidinas que se supone que presentan actividades analgésicas, del sistema nervioso central y psicofarmacológicas. Estas patentes desvelan específicamente los compuestos 1-(1-fenil-3-pirrolidinil)-3-fenilurea y 1-(1-fenil-3-pirrolidinil)-3-(4-metoxifenil)urea, respectivamente. Las solicitudes de patente internacional, Números de Publicación WO 01/62737 y WO 00/69849 desvelan una serie de derivados de pirazol que se indica que son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades asociados al subtipo Y5 de receptores de NPY, tales como obesidad. La patente internacional WO 01/62737 desvela específicamente el compuesto 5-amino-N-isoquinolin-5-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida. La patente internacional WO 00/69849 desvela específicamente los compuestos 5-metil-N-quinolin-8-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-quinolin-7-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-quinolin-3-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, N-isoquinolin-5-il-5-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-quinolin-5-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-(3-clorofenil)-N-isoquinolin-5-il-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, N-isoquinolin-5-il-1-{3-metoxifenil}-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-(3-fluorofenil)-N-isoquinolin-5-il-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-N-isoquinolin-5-il-5-metil-1N-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-(3-metilisquinolin-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1N-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida.

40 La Solicitud de Patente Alemana Número 2502588 describe una serie de derivados de piperazina. Esta solicitud desvela específicamente el compuesto N-[3-[2-(dietilamino)etil]-1,2-dihidro-4-metil-2-oxo-7-quinolinil]-4-fenil-1-piperazincarboxamida.

45 La Patente de EE.UU. 2006/258689 desvela compuestos heterocíclicos condensados, incluyendo tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas, como moduladores de receptores P2X2/3.

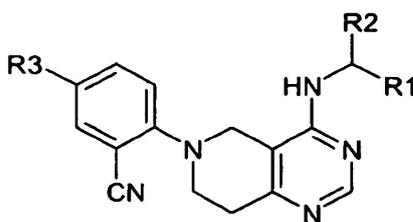
La Patente de EE.UU. 2006/217448 y la patente internacional WO 2.005/066171 desvelan entre otros heteroaril-derivados bicíclicos tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidinas y el uso de los mismos en el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central, incluyendo dolor.

**SUMARIO**

50 Se proporcionan en la presente memoria compuestos heterocíclicos condensados y composiciones farmacéuticas de los mismos, con potencia y selectividad en la prevención y tratamiento de estados que han sido asociados a trastornos y disfunciones neurológicas e inflamatorias.

En particular, los compuestos, las composiciones farmacéuticas proporcionados son útiles para tratar, prevenir o aliviar una serie de enfermedades en mamíferos tales como, pero no limitadas a, dolor de diversas génesis o



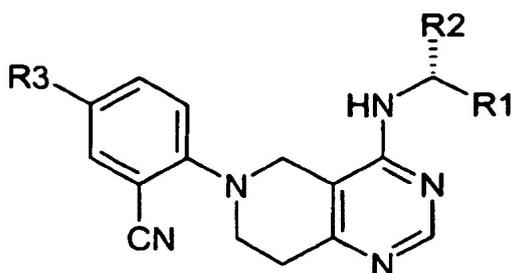


2

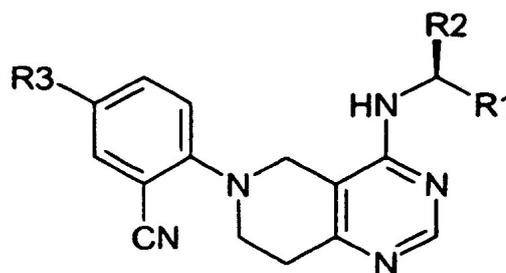
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son como se describe para la fórmula 1, R<sup>3</sup> es halo, alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido o una sal, solvato, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En realizaciones adicionales, R<sup>3</sup> es Cl, F, Me o CF<sub>3</sub>.

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos según las fórmulas 1-2 son enantioméricamente puros. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos enantioméricamente puros según las fórmulas 1-2. También se describen métodos de tratamiento que comprenden administrar un compuesto enantioméricamente puro según las fórmulas 1-2 o una composición farmacéutica que comprende un compuesto enantioméricamente puro según las fórmulas 1-2.
- 10 De acuerdo con esto, en un aspecto, se proporcionan compuestos heterocíclicos condensados con la fórmula 3a o 3b:



3a



3b

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son como se describe para la fórmula 1 y R<sup>3</sup> es halo, alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido o una sal, solvato, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 En algunas realizaciones, los compuestos según la fórmula 3a o 3b son enantioméricamente puros. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos enantioméricamente puros según la fórmula 3a o 3b. También se describen métodos de tratamiento que comprenden administrar un compuesto enantioméricamente puro según la fórmula 3a o 3b o una composición farmacéutica que comprende un compuesto enantioméricamente puro según la fórmula 3a o 3b.
- 20 En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto heterocíclico condensado proporcionado en la presente memoria y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica puede comprender uno o más de los compuestos heterocíclicos condensados descritos en la presente memoria.

- 25 Se entenderá que los compuestos heterocíclicos condensados proporcionados en la presente memoria útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento desvelados en la presente memoria, pueden ser farmacéuticamente aceptables como se preparan y se usan.

- 30 También se describen métodos para prevenir, tratar o aliviar una afección de entre las enumeradas en la presente memoria y en particular, la afección cuando se puede asociar con, por ej., artritis, asma, infarto agudo de miocardio, trastornos lipídicos, trastornos cognitivos, ansiedad, esquizofrenia, depresión, disfunciones de la memoria tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad del intestino inflamado y trastornos autoinmunitarios, método que comprende administrar a un mamífero con necesidad de los mismos una cantidad de uno o más de los compuestos como proporcionados en la presente memoria o composición farmacéutica de los mismos, eficaz para prevenir, tratar o aliviar la afección.

- 35 También se describen métodos para prevenir, tratar o aliviar una afección que da lugar a respuestas de dolor o que tienen que ver con desequilibrios en el mantenimiento de actividad basal de nervios sensoriales en un mamífero. Los compuestos heterocíclicos condensados proporcionados en la presente memoria tienen uso como analgésicos para

5 el tratamiento de dolor de diversos génesis o etiología, por ejemplo dolor inflamatorio, agudo (tal como dolor asociado a artrosis y artritis reumatoide); diversos síndromes de dolor neuropático (tales como neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, distrofia simpática refleja, neuropatía diabética, síndrome de Guillian Barre, fibromialgia, dolor del miembro fantasma, dolor post-mastectomía, neuropatía periférica, neuropatía asociada con VIH y neuropatías iatrogénicas inducidas por quimioterapia y otras); dolor visceral, (tal como el asociado a enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino inflamado, pancreatitis y diversos trastornos ginecológicos y urológicos), dolor dental y cefalea (tal como migraña, cefalea en brotes y cefalea por tensión).

10 También se describen métodos para prevenir, tratar o aliviar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo en un mamífero. Una enfermedad o trastorno neurodegenerativo puede ser, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos que están mediados por o dan como resultado neuroinflamación tal como, por ejemplo, encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados centralmente tales como, por ejemplo, depresión manía, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño y trastornos cognitivos; epilepsia y trastornos de ataque; disfunción de la próstata, la vejiga y el intestino tal como, por ejemplo incontinencia urinaria, vacilación urinaria, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia prostática benigna y enfermedad del intestino inflamado; enfermedad respiratoria y de las vías respiratorias y trastornos tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, asma y enfermedad reactiva de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades y trastornos que están mediados por o dan como resultado inflamación tal como, por ejemplo artritis reumatoide y artrosis, infarto agudo de miocardio, diversas enfermedades y trastornos autoinmunitarios; escozor / prurito tal como, por ejemplo, soriasis; obesidad; trastornos lipídicos; cáncer y trastornos renales. Típicamente, los métodos comprenden administrar una cantidad para tratar la afección o prevenir la afección eficaz de uno o más de los compuestos como proporcionados en la presente memoria o composición farmacéutica de los mismos, al mamífero con necesidad de los mismos.

25 Además de los métodos de tratamiento explicados anteriormente, la presente invención se extiende al uso de cualquiera de los compuestos de la invención para la preparación de medicamentos que se pueden administrar para dichos tratamientos, así como a dichos compuestos para los tratamientos desvelados y especificados.

30 En aspectos adicionales, se proporcionan métodos para sintetizar los compuestos heterocíclicos condensados descritos en la presente memoria, con protocolos y rutas sintéticas representativas descritas a continuación. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para preparar compuestos enantioméricamente puros según la fórmula 1 por síntesis asimétrica. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para preparar compuestos enantioméricamente puros según la fórmula 1 por resolución quiral.

Otros objetos y ventajas serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la consideración de la consiguiente descripción detallada.

### 35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los siguientes términos se destinan a tener los significados presentados con los mismos a continuación y son útiles en el entendimiento de la descripción y alcance de la presente invención.

40 Cuando se describen los compuestos, las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para usar dichos compuestos y composiciones, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique de otro modo. Se debería entender además que los términos "grupos" y "radicales" se pueden considerar indistintos cuando se usan en la presente memoria.

Los artículos "un" y "uno" se pueden usar en la presente memoria para referirse a uno o a más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

45 "Acilo" se refiere a un radical  $-C(O)R^{20}$ , donde  $R^{20}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo como se define en la presente memoria. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

50 "Acilamino" se refiere a un radical  $-NR^{21}C(O)R^{22}$ , donde  $R^{21}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y  $R^{22}$  es hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino, bencilcarbonilamino y similares.

"Aciloxi" se refiere al grupo  $-OC(O)R^{23}$  donde  $R^{23}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo.

55 "Alquenilo sustituido" se refiere a los grupos referidos en la definición de "sustituido" en la presente memoria y en particular se refiere a un grupo alquenilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y en

particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en: acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

5 "Alcoxi" se refiere al grupo -OR<sup>24</sup> donde R<sup>24</sup> es alquilo. Alcoxi ejemplar incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi. Son grupos alcoxi particulares alcoxi inferior, es decir con entre 1 y 6 átomos de carbono.

10 "Alcoxi sustituido" se refiere a los grupos referidos en la definición de "sustituido" en la presente memoria y en particular se refiere a un grupo alcoxi que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en: acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

15 "Alcoxicarbonilamino" se refiere al grupo -NR<sup>25</sup>C(O)OR<sup>26</sup>, donde R<sup>25</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo y R<sup>26</sup> es alquilo o cicloalquilo.

20 "Alquilo" se refiere a grupos de radicales alcano saturados monovalentes en particular con hasta aproximadamente 11 átomos de carbono, más en particular, de 1 a 8 átomos de carbono y aún más en particular, de 1 a 6 átomos de carbono. La cadena hidrocarbonada puede ser cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo, n-octilo, terc-octilo y similares. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono.

25 "Alquilo sustituido" se refiere a los grupos referidos en la definición de "sustituido" en la presente memoria y en particular se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en: acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, heteroarilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

30 "Alquilenos" se refiere a grupos de radicales alqueno saturados divalentes que tienen 1 a 11 átomos de carbono y más en particular 1 a 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica por grupos tales como metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), los isómeros de propileno (por ej., -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-) y similares.

35 "Alquilenos sustituidos" se refiere a los grupos referidos en la definición de "sustituido" en la presente memoria y en particular se refiere a un grupo alquilenos que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en: acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, amino-carbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

40 "Alqueniolo" se refiere a grupos hidrocarbilo olefinicamente insaturados monovalentes que tienen preferiblemente 2 a 11 átomos de carbono, en particular, de 2 a 8 átomos de carbono y más en particular, de 2 a 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 y en particular de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Grupos alqueniolo particulares incluyen etenilo (-CH=CH<sub>2</sub>), n-propeniolo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), isopropeniolo (-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>), vinilo y vinilo sustituido y similares.

45 "Alqueniolo" se refiere a grupos hidrocarbilo olefinicamente insaturados divalentes que tienen en particular hasta aproximadamente 11 átomos de carbono y más en particular 2 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 y en particular de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Este término se ejemplifica por grupos tales como etenileno (-CH=CH-), los isómeros de propeniolo (por ej., -CH=CHCH<sub>2</sub>- y -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -CH=C(CH<sub>3</sub>-) y similares.

50 "Alquiniolo" se refiere a grupos hidrocarbilo acetilénicamente o alquínicamente insaturados, en particular que tienen 2 a 11 átomos de carbono y más en particular 2 a 6 átomos de carbono que pueden ser cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 y en particular de 1 a 2 sitios de insaturación de alquiniolo. Ejemplos no limitantes particulares de grupos alquiniolo incluyen acetilénico, etiniolo (-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH) y similares.

55 "Alquiniolo sustituido" se refiere a los grupos referidos en la definición de "sustituido" en la presente memoria y en particular se refiere a un grupo alquiniolo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en: acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

"Alcanoílo" o "acilo" como se usa en la presente memoria se refiere al grupo  $R^{27}-C(O)-$ , donde  $R^{27}$  es hidrógeno o alquilo como se definió anteriormente.

5 "Ariilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente procedente de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono solo de un sistema de anillo aromático precursor. Los grupos ariilo pueden ser estructura de anillo condensado monocíclica o una bicíclica donde al menos uno de los anillos es una estructura de anillo aromático que contiene en particular 6 carbonos. Grupos ariilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos procedentes de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno octaceno octafeno octaleno ovaleno, penta 2,4 dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En particular, un grupo ariilo comprende de 6 a 14 átomos de carbono. En particular, el grupo ariilo puede contener 6 átomos de carbono. Grupos ariilo ejemplares incluyen fenilo e indan-1 -ona.

15 "Ariilo Sustituido" incluye los grupos referidos en la definición de "sustituido" en la presente memoria y en particular se refiere a un grupo ariilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, en particular 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en: acilo, acilamino, aciloxi, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, ariilo, ariiloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

20 "Ariilo Condensado" se refiere a un ariilo que tiene dos de sus carbonos de anillo en común con un segundo anillo arílico o con un anillo alifático.

"Alcarilo" se refiere a un grupo ariilo, como se definió anteriormente, sustituido con uno o más grupos alquilo, como se definió anteriormente.

25 "Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, sustituido con uno o más grupos ariilo, como se definió anteriormente.

"Ariiloxi" se refiere a grupos -O-ariilo en los que "ariilo" es como se definió anteriormente.

"Alquilamino" se refiere al grupo alquil-NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, en el que cada uno de R<sup>28</sup> y R<sup>29</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo.

30 "Ariilamino" se refiere al grupo aril-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, en el que cada uno de R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, ariilo y heteroarilo.

"Alcoxi-amino" se refiere a un radical -N(H)OR<sup>32</sup> donde R<sup>32</sup> representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en la presente memoria.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-alcoxi donde alcoxi es como se define en la presente memoria.

35 "Alquilarilamino" se refiere a un radical —NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup> donde R<sup>33</sup> representa un grupo alquilo o cicloalquilo y R<sup>34</sup> es un ariilo como se define en la presente memoria.

"Alquilsulfonilo" se refiere a un radical -S(O)<sub>2</sub>R<sup>35</sup> donde R<sup>35</sup> es un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en la presente memoria. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo y similares.

40 "Alquilsulfonilo" se refiere a un radical -S(O)R<sup>35</sup> donde R<sup>35</sup> es un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en la presente memoria. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo y similares.

"Alquiltio" se refiere a un radical -SR<sup>35</sup> donde R<sup>35</sup> es un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en la presente memoria que puede ser opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y similares.

45 "Amino" se refiere al radical -NH<sub>2</sub>.

50 "Amino sustituido" se refiere a los grupos referidos en la definición de "sustituido" en la presente memoria y en particular se refiere al grupo -N(R<sup>36</sup>)<sub>2</sub> donde cada R<sup>36</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, ariilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido y donde los dos grupos R se unen para formar un grupo alquileno. Cuando los dos grupos R son hidrógeno, -N(R<sup>36</sup>)<sub>2</sub> es un grupo amino.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NR<sup>37</sup>R<sup>37</sup> donde cada R<sup>37</sup> es independientemente: hidrógeno, alquilo, ariilo y cicloalquilo o donde los grupos R<sup>37</sup> se unen para formar un grupo alquileno.

- "Aminocarbonilamino" se refiere al grupo  $-NR^{38}C(O)NR^{38}R^{38}$  donde cada  $R^{38}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo o donde dos grupos R se unen para formar un grupo alquileo.
- "Aminocarboniloxi" se refiere al grupo  $-OC(O)NR^{39}R^{39}$  donde cada  $R^{39}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo o donde los grupos R se unen para formar un grupo alquileo.
- 5 "Arilalquilo" se refiere a un radical  $-O$ -arilalquilo donde arilalquilo es como se define en la presente memoria.
- "Arlamino" significa un radical  $-NHR^{40}$  donde  $R^{40}$  representa un grupo arilo como se define en la presente memoria.
- "Arloxicarbonilo" se refiere a un radical  $-C(O)-O$ -arilo donde arilo es como se define en la presente memoria.
- "Arlisulfonilo" se refiere a un radical  $-S(O)_2R^{41}$  donde  $R^{41}$  es un grupo arilo o heteroarilo como se define en la presente memoria.
- 10 "Azido" se refiere al radical  $-N_3$ .
- "Bicicloarilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente procedente de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono solo de un sistema de anillo bicicloaromático precursor. Grupos bicicloarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos procedentes de indano, indeno, naftaleno, tetrahidronaftaleno y similares. En particular, un grupo arilo comprende de 8 a 11 átomos de carbono.
- 15 "Bicicloheteroarilo" se refiere a un grupo bicicloheteroaromático monovalente procedente de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo solo de un sistema de anillo bicicloheteroaromático precursor. Grupos bicicloheteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos procedentes de: benzofurano, benzimidazol, benzindazol, benzodioxano, cromeno, cromano, cinolina, ftalazina, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, benzotiazol, benzoxazol, naftiridina, benzoxadiazol, pteridina, purina,
- 20 benzopirano, benzpirazina, piridopirimidina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, benzomorfo, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina y similares. Preferiblemente, el grupo bicicloheteroarilo es bicicloheteroarilo de entre 9-11 miembros, siendo preferido en particular con heteroarilo de 5-10 miembros. Grupos bicicloheteroarilo particulares son los procedentes de: benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, indol, quinolina, isoquinolina, benzimidazol, benzoxazol y benzodioxano.
- 25 "Carbamoilo" se refiere al radical  $-C(O)N(R^{42})_2$  donde cada grupo  $R^{42}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, como se define en la presente memoria, que puede ser opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria. En una realización específica, el término "carbamoilo" se refiere a  $-C(O)-NH_2$ . En una realización alternativa "carbamoíl alquilo inferior" significa radical  $NH_2CO$ -alquilo inferior-. Grupos carbamoílalquilo inferior particulares incluyen carbamoíletilo y carbamoílmtilo.
- 30 "Carboxi" se refiere al radical  $-C(O)OH$ .
- "Carboxiamino" se refiere al radical  $-N(H)C(O)OH$ .
- "Compuestos de la presente invención" y expresiones equivalentes, significa que incluyen los compuestos como se describió anteriormente, en particular compuestos según cualquiera de las fórmulas referidas y/o descritas en la presente memoria, expresión que incluye los profármacos, las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables,
- 35 por ej., hidratos, en el caso de que el contexto así lo permita. De manera similar, la referencia a intermedios, estén reivindicados o no, significa que se incluyen sus sales y solvatos, en el caso de que el contexto así lo permita.
- "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical en que un grupo cicloalquilo está sustituido por un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo. Grupos cicloalquilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo,
- 40 ciclohexiletilo, cicloheptiletilo y ciclooctiletilo y similares.
- "Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un radical en que un grupo heterocicloalquilo es sustituido por un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo. Grupos heterocicloalquilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidiniletilo, piperaziniletilo, morfoliniletilo y similares.
- 45 "Halo" o "halógeno" significa fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).
- "Hidrógeno" significa en el contexto de un sustituyente que  $-H$  está presente en la posición del compuesto y también incluye su isótopo, deuterio.
- "Alcanoilamino inferior" significa un grupo amino con un grupo funcional orgánico  $R-CO-$ , donde R representa un grupo alquilo inferior.
- 50 "Alcoxi inferior" significa 1 a 6 átomos de carbono en una cadena alquílica lineal que puede ser lineal o ramificada y que está unida por un átomo de oxígeno.

"Alquilsulfonamida inferior" se refiere a una alquilamida inferior de sulfonamida de la fórmula  $-SO_2NR^*R^*$ , donde  $R^*$  es hidrógeno o alquilo inferior y al menos un  $R^*$  es alquilo inferior.

5 "Cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo cíclicos que tienen de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono y con un anillo cíclico solo o anillos condensados múltiples, incluyendo sistemas de anillos condensados y puente, que opcionalmente pueden ser sustituidos con de 1 a 3 grupos alquilo. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, como ejemplo, estructuras de anillo solo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares y estructuras de anillos múltiples tales como adamantanilo y similares. Los grupos cicloalquilo particulares tienen entre 4 y 7 miembros de anillos de carbono por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

10 "Cicloalquilo sustituido" incluye los grupos referidos en la definición de "sustituido" en la presente memoria y en particular se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en: acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tialcoxi, tialcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

15 "Cicloalcoxi" se refiere al grupo  $-OR^{43}$  donde  $R^{43}$  es cicloalquilo. Dichos grupos cicloalcoxi incluyen, como ejemplo, ciclopentoxi, ciclohexoxi y similares.

20 "Cicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo cíclicos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono y que tienen un anillo cíclico solo o anillos condensados múltiples, incluyendo sistemas de anillos condensados y puente y que tienen al menos uno y en particular de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Dichos grupos cicloalquenilo incluyen, como ejemplo, estructuras de anillo solo tales como ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclopropenilo y similares.

25 "Cicloalquenilo sustituido" se refiere a los grupos referidos en la definición de "sustituido" en la presente memoria y en particular se refiere a un grupo cicloalquenilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en: acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tialcoxi, tialcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

30 "Cicloalquenilo condensado" se refiere a un cicloalquenilo que tiene dos de sus átomos de carbono del anillo en común con un segundo anillo alifático o aromático y que tiene su insaturación olefínica situada para impartir aromaticidad al anillo de cicloalquenilo.

"Cianato" se refiere al radical  $-OCN$ .

"Ciano" se refiere al radical  $-CN$ .

35 "Dialquilamino" significa un radical  $-NR^{44}R^{45}$  donde  $R^{44}$  y  $R^{45}$  representan independientemente un grupo alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido como se define en la presente memoria.

"Etenilo" se refiere a  $-(C=C)-$  sustituido o no sustituido.

"Etileno" se refiere a  $-(C-C)-$  sustituido o no sustituido.

"Etileno" se refiere a  $-(C\equiv C)-$ .

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos halo referidos son flúor o cloro.

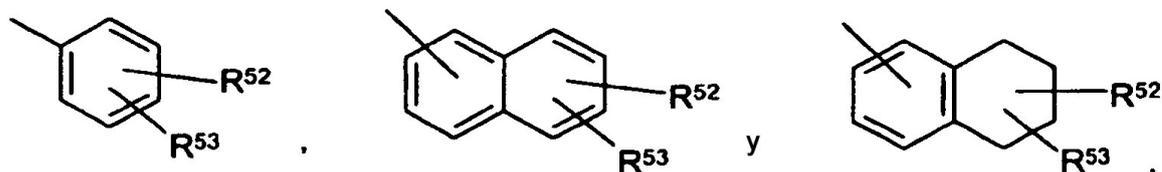
40 "Hidroxi" se refiere al radical  $-OH$ .

"Nitro" se refiere al radical  $-NO_2$ .

45 "Sustituido" se refiere a un grupo en que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados cada uno independientemente con el mismo o los mismos sustituyentes o diferentes. Sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a,  $-X$ ,  $-R^{46}$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-OR^{46}$ ,  $-SR^{46}$ ,  $-S^-$ ,  $=S$ ,  $-NR^{46}R^{47}$ ,  $=NR^{46}$ ,  $-CX_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OH$ ,  $-S(O)_2R^{46}$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2R^{46}$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^{46})(O^-)$ ,  $-OP(O)(OR^{46})(OR^{47})$ ,  $-C(O)R^{46}$ ,  $-C(S)R^{46}$ ,  $-C(O)OR^{46}$ ,  $-C(O)NR^{46}R^{47}$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(S)OR^{46}$ ,  $-NR^{48}C(O)NR^{46}R^{47}$ ,  $-NR^{48}C(S)NR^{46}R^{47}$ ,  $-NR^{49}C(NR^{48})NR^{46}R^{47}$  y  $-C(NR^{48})NR^{46}R^{47}$ , donde cada  $X$  es independientemente un halógeno; cada  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  y  $R^{49}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido,  $-NR^{50}R^{51}$ ,  $-C(O)R^{50}$  o  $-S(O)_2R^{50}$  u opcionalmente  $R^{50}$  y  $R^{51}$  junto con el átomo al que están unidos ambos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido y  $R^{50}$  y  $R^{51}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, alquilo sustituido, arilalquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido,

heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

Ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen lo siguiente:



- 5 En estas fórmulas uno de  $R^{52}$  y  $R^{53}$  puede ser hidrógeno y al menos uno de  $R^{52}$  y  $R^{53}$  es seleccionado cada uno independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloheteroalquilo, alcanilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino,  $NR^{54}COR^{55}$ ,  $NR^{54}SOR^{55}$ ,  $NR^{54}SO_2R^{57}$ , COO-alquilo, COO-arilo,  $CONR^{54}R^{55}$ ,  $CONR^{54}OR^{55}$ ,  $NR^{54}R^{55}$ ,  $SO_2NR^{54}R^{55}$ , S-alquilo, S-alquilo, SO-alquilo,  $SO_2$ -alquilo, S-arilo, SO-arilo,  $SO_2$ -arilo o  $R^{52}$  y  $R^{53}$  pueden estar juntos para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que contienen
- 10 opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S.  $R^{54}$ ,  $R^{55}$  y  $R^{56}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, sustituido o heteroalquilo o similares.

"Hetero" cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo se han reemplazado por un nitrógeno, oxígeno o heteroátomo de azufre. Hetero se puede aplicar a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente tales como alquilo,

15 por ej., heteroalquilo, cicloalquilo, por ej., heterocicloalquilo, arilo, por ej., heteroarilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo y similares que tienen de 1 a 5 y especialmente de 1 a 3 heteroátomos.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monovalente procedente de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo solo de un sistema de anillo heteroaromático precursor. El grupo heteroarilo puede ser un

20 grupo monocíclico (en cuyo caso será típicamente un anillo de 5 a 7, más típicamente a 5 ó 6 miembros), alternativamente el grupo heteroarilo puede ser un grupo bicicloheteroarilo en particular un sistema de anillo condensado que comprende 2 anillos de 5 miembros condensados, un anillo de 5 y 6 miembros condensados o dos anillos de 6 miembros condensados, donde el grupo heteroarilo comprende anillos condensados al menos uno de dichos anillos debería contener un heteroátomo y al menos uno de dichos anillos debería ser aromático (los dos

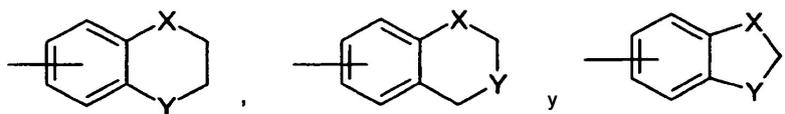
25 requerimientos pueden o no satisfacerse en el mismo anillo). El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o seis miembros que puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo de heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más normalmente hasta 2, por ejemplo un solo heteroátomo. En una realización, el anillo de heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de

30 nitrógeno en los anillos heteroarílicos pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina o esencialmente no básico como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos procedentes de acridina, arsindol, carbazol,  $\beta$ -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naffiridina oxadiazol oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En particular, el grupo heteroarilo es heteroarilo de entre 5-15 miembros, siendo grupos

35 particulares con heteroarilo de 5-10 miembros. Grupos heteroarilo particulares son los procedentes de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol oxazol y pirazina. En particular, ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen pero no se limitan a grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazan oxazol oxadiazol oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. En particular, ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen pero no se limitan a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Ejemplos de heteroarilos representativos incluyen lo siguiente:





en las que cada X se selecciona de  $CR^{58}$ ,  $CR^{58}_2$ ,  $NR^{58}$  O y S; y cada Y se selecciona de carbonilo,  $NR^{58}$  O y S; y  $R^{58}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o similares.

5 "Sustituyente hetero" se refiere a una funcionalidad que contiene átomo de halógeno O, S o N que puede estar presente como un  $R^4$  en un grupo  $R^4C$  presente como sustituyentes directamente en un átomo del anillo de los compuestos proporcionados en la presente memoria o puede estar presente como un sustituyente en los grupos arilo y alifático "sustituídos" presentes en los compuestos.

Ejemplos de sustituyentes hetero incluyen:

-halo,

10  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{59}$ ,  $-N(R^{59})_2$ ,

$-NRCOR$ ,  $-NR^{59}SOR^{59}$ ,  $-NR^{59}SO_2R^{59}$ ; OH, CN,

$-CO_2H$ ,

$-R^{59}-OH$ ,  $-O-R^{59}$ ,  $-COOR^{59}$ ,

$-CON(R^{59})_2$ ,  $-CONROR^{59}$ ,

15  $-SO_3H$ ,  $-R^{59}-S$ ,  $-SO_2N(R^{59})_2$ ,

$-S(O)R^{59}$ ,  $-S(O)_2R^{59}$

en las que cada  $R^{59}$  es independientemente un arilo o alifático opcionalmente con sustitución. Entre los sustituyentes hetero que contienen grupos  $R^{59}$ , se da preferencia a los materiales con grupos  $R^{59}$  arilo y alquilo como se define en la presente memoria. Los sustituyentes hetero preferidos son los enumerados anteriormente.

20 El grupo "donador de enlace de hidrógeno" se refiere a un grupo que contiene funcionalidad O-H o N-H. Ejemplos de grupos "donador de enlace de hidrógeno" incluyen  $-OH$ ,  $-NH_2$  y  $-NH-R^{59a}$  y en la que  $R^{59a}$  es alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

"Dihidroxifosforilo" se refiere al radical  $-PO(OH)_2$ .

25 "Dihidroxifosforilo sustituido" se refiere a los grupos referidos en la definición de "sustituido" en la presente memoria y en particular se refiere a un radical dihidroxifosforilo en el que se sustituye uno o los dos grupos hidroxilo. Se describen sustituyentes adecuados con detalle a continuación.

"Aminohidroxifosforilo" se refiere al radical  $-PO(OH)NH_2$ .

30 "Aminohidroxifosforilo sustituido" se refiere a los grupos referidos en la definición de "sustituido" en la presente memoria y en particular se refiere a un aminohidroxifosforilo en el que el grupo amino está sustituido con uno o dos sustituyentes. Se describen sustituyentes adecuados con detalle a continuación. En algunas realizaciones, el grupo hidroxilo también puede estar sustituido.

El grupo "Heterocicloalquilo que Contiene Nitrógeno" significa un grupo cíclico no aromático de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitación, morfolina, piperidina (por ej., 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ej., 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolina, imidazolidinona, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquilpiperazinas tales como N-metilpiperazina. Ejemplos particulares incluyen azetidina, piperidona y piperazona.

"Tioalcoxi" se refiere al grupo  $-SR^{60}$  donde  $R^{60}$  es alquilo.

40 "Tioalcoxi sustituido" se refiere a los grupos referidos en la definición de "sustituido" en la presente memoria y en particular se refiere a un grupo tioalcoxi que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en: acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

45 "Sulfanilo" se refiere al radical HS-. "Sulfanilo sustituido" se refiere a un radical tal como RS- en el que R es cualquier sustituyente descrito en la presente memoria. En particular, R es alquilo sustituido o no sustituido o no

sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

"Sulfinilo" se refiere al radical divalente  $-S(O)-$ . "Sulfinilo sustituido" se refiere a un radical tal como  $-SOR^{61a}$ , en el que  $R^{61a}$  es cualquier sustituyente descrito en la presente memoria. En particular,  $R^{61a}$  es alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

5 "Aminosulfinilo" o "Sulfonamida" se refiere al radical  $H_2N(O_2)S-$  y "aminosulfinilo sustituido" "sulfonamida sustituida" se refiere a un radical tal como  $R^{62}_2N(O_2)S-$  en el que cada  $R^{62}$  es independientemente cualquier sustituyente descrito en la presente memoria.

10 "Sulfonylo" se refiere al radical divalente  $-S(O_2)-$ . "Sulfonylo sustituido" se refiere a un radical tal como  $-S(O_2)R^{61}$ , en el que  $R^{61}$  es cualquier sustituyente descrito en la presente memoria. En particular,  $R^{61}$  es alquilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido.

"Aminosulfonylo" o "Sulfonamida" se refiere al radical  $H_2N(O_2)S-$  y "aminosulfonylo sustituido" "sulfonamida sustituida" se refiere a un radical tal como  $R^{62}_2N(O_2)S-$  en el que cada  $R^{62}$  es independientemente cualquier sustituyente descrito en la presente memoria.

"Sulfonamida" se refiere a un grupo de compuestos que contienen el grupo químico  $-SO_2NH_2$ .

15 "Sulfona" se refiere al grupo  $-SO_2R^{63}$ . En realizaciones particulares,  $R^{63}$  se selecciona de alquilo inferior, alquilo, arilo y heteroarilo.

"Sulfo" o "ácido sulfónico" se refiere a un radical tal como  $-SO_3H$ .

"Sulfo Sustituido" o "éster de ácido sulfónico" se refiere a un radical tal como  $-SO_3R^{61b}$  en el que  $R^{61b}$  es alquilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido.

20 "Tioarilo" se refiere al grupo  $-SR^{64}$  donde  $R^{64}$  es arilo.

"Tioacetato" se refiere al grupo  $=S$ .

"Tio" se refiere al grupo  $-SH$ .

25 Un experto en la materia de la síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico factible químicamente, sea aromático o no aromático, se determina por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener uno a cuatro heteroátomos siempre que el anillo heteroaromático sea químicamente factible y estable.

"Farmacéuticamente aceptable" significa homologado por una agencia reguladora del gobierno Federal o uno estatal o enumerado en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea reconocida en general para uso en animales y más en particular en seres humanos.

30 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con que se administra un compuesto de la invención.

35 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico y sales de adición de bases, no tóxicas, de compuestos de la presente invención, en particular son farmacéuticamente aceptables y poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación final de compuestos útiles en la presente invención. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor es reemplazado por un ión metálico, por ej., un ión de metal alcalino, un ión alcalino-térreo o un ión aluminio o coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, como ejemplo sólo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraquilamonio y similares y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, no tóxicas, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato oxalato y similares. El término "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un catión catiónico aceptable, no tóxico de un grupo funcional ácido. Dichos cationes se ejemplifican por cationes sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraquilamonio y similares.

50

"Profármacos" se refiere a compuestos, incluyendo derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles y llegan a ser por solvolisis o en estados fisiológicos los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos in vivo. Dichos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto útil en esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física incluye enlace de hidrógeno. En algunos casos el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" incluye solvatos tanto en fase disolución como aislables. Los compuestos de la invención pueden ser preparados por ej., en forma cristalina y pueden ser solvatados o hidratados. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos e incluyen además tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos. Los disolventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares, por lo tanto, los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

"Individuo" se refiere a seres humanos y mamíferos no humanos. En algunas realizaciones, un individuo es un ser humano.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un individuo para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su importancia y la edad, peso, etc., del individuo que se tiene que tratar.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad en las formas tanto de ácido como de derivado de ácido, pero en la forma sensible del ácido con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en el organismo del mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1.985). Profármacos incluyen derivados de ácido conocidos por el profesional habilitado en la materia, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido precursor con un alcohol adecuado o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido precursor con una amina sustituida o no sustituida o anhídridos de ácido o anhídridos mixtos. Ésteres alifáticos o aromáticos simples, amidas y anhídridos procedentes de grupos ácidos colgantes en los compuestos de esta invención son profármacos particulares. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres (aciloxi)alquílicos o ésteres ((alcoxicarbonil)oxi)alquílicos. En particular el alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, arilo sustituido C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> y ésteres arilalquílico C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> de los compuestos de la invención.

"Variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radiactivos, tal como por ejemplo, deuterio (<sup>2</sup>H o D), carbono 13 (<sup>13</sup>C), nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N) o similares. Se entenderá que, en un compuesto donde se hace dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, a fin de que por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser 2H/D, cualquier carbono puede ser <sup>13</sup>C o cualquier nitrógeno puede ser <sup>15</sup>N y que la presencia y situación de dichos átomos se puede determinar dentro de la destreza de la técnica. Asimismo, la invención puede incluir la preparación de variante isotópicas con radioisótopos, en el caso por ejemplo, donde los compuestos resultantes se pueden usar para estudios de distribución a tejidos de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir <sup>3</sup>H y carbono -14, es decir <sup>14</sup>C, son útiles en particular para este fin a la vista de su fácil incorporación y medio de detección fácil. Además, se pueden preparar compuestos que estén sustituidos con isótopos que emiten positrones, tal como <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N y sería útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar ocupación de receptores de sustratos. Todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente memoria, radioactivos o no, se destinan a estar incluidos dentro del alcance de la invención.

También se tiene que entender que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede ser caracterizado por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog o por la manera en que la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designan como dextrorrotatorio o levorotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Puede existir un compuesto quiral como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una "mezcla racémica".

Como se usa en la presente memoria un compuesto enantiómero puro está sustancialmente exento de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto está sustancialmente exenta de la forma "R" del compuesto y está, así, en exceso enantiomérico de la forma "R". El término "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" indica que el compuesto comprende más de 75% en peso, más de 80% en peso, más de 85% en peso, más de 90% en peso, más de 91% en peso, más

de 92% en peso, más de 93% en peso, más de 94% en peso, más de 95% en peso, más de 96% en peso, más de 97% en peso, más de 98% en peso, más de 98,5% en peso, más de 99% en peso, más de 99,2% en peso, más de 99,5% en peso, más de 99,6% en peso, más de 99,7% en peso, más de 99,8% en peso o más de 99,9% en peso, del enantiómero. En algunas realizaciones, los pesos se basan en peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término "compuesto R enantioméricamente puro" se refiere a al menos aproximadamente 80% en peso de compuesto R y a lo sumo aproximadamente 20% en peso de compuesto S, al menos aproximadamente 90% en peso de compuesto R y a lo sumo aproximadamente 10% en peso de compuesto S, al menos aproximadamente 95% en peso de compuesto R y a lo sumo aproximadamente 5% en peso de compuesto S, al menos aproximadamente 99% en peso de compuesto R y a lo sumo aproximadamente 1% en peso de compuesto S, al menos aproximadamente 99,9% en peso de compuesto R o a lo sumo aproximadamente 0,1% en peso de compuesto S. En algunas realizaciones, los pesos están basados en peso total de compuesto.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otro modo, el término "compuesto S enantioméricamente puro" o "compuesto S" se refiere a al menos aproximadamente 80% en peso de compuesto S y a lo sumo aproximadamente 20% en peso compuesto R, al menos aproximadamente 90% en peso de compuesto S y a lo sumo aproximadamente 10% en peso de compuesto R, al menos aproximadamente 95% en peso de compuesto S y a lo sumo aproximadamente 5% en peso de compuesto R, al menos aproximadamente 99% en peso de compuesto S y a lo sumo aproximadamente 1% en peso de compuesto R o al menos aproximadamente 99,9% en peso de compuesto S y a lo sumo aproximadamente 0,1% en peso de compuesto R. En algunas realizaciones, los pesos están basados en peso total de compuesto.

En la composiciones proporcionadas en la presente memoria, un compuesto enantioméricamente puro o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90% de excipiente y aproximadamente 10% de compuesto R enantioméricamente puro. En algunas realizaciones, el compuesto R enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95% en peso de compuesto R y a lo sumo aproximadamente 5% en peso de compuesto S, por peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90% excipiente y aproximadamente 10% compuesto S enantioméricamente puro. En algunas realizaciones, el compuesto S enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95% en peso de compuesto S y a lo sumo aproximadamente 5% en peso de compuesto R, por peso total del compuesto. En algunas realizaciones, el ingrediente activo se puede formular con poco excipiente o portados o ninguno.

"Tautómeros" se refiere a compuestos que son formas indistintas de una estructura del compuesto particular y que varía en el desplazamiento de los átomos de hidrógeno y los electrones. Así, dos estructuras pueden estar en equilibrio por el movimiento de  $\pi$  electrones y un átomo (normalmente H). Por ejemplo, los enoles y cetonas son tautómeros debido a que se interconvierten rápidamente por tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautómero ismo es las formas aci- y nitro- de fenilnitrometano, que se forman asimismo por tratamiento con ácido o base.

Las formas tautómeras pueden ser pertinentes para la obtención de la reactividad química óptica y actividad biológica de un compuesto de interés.

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; dichos compuestos por lo tanto se pueden producir como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique de otro modo, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se desea que incluya tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro modo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son conocidos en la técnica.

"Individuo" incluye seres humanos. Los términos "ser humano", "paciente" e "individuo" se usan indistintamente en la presente memoria.

"Profilaxis" significa una medida tomada para la prevención de una enfermedad.

"Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, que causa al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no para desarrollar en un individuo que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad pero aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad).

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a aliviar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar al menos un parámetro físico, que puede no ser apreciable por el individuo. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o

trastorno, físicamente, (por ej., estabilización de un síntoma apreciable), fisiológicamente, (por ej., estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el comienzo de la enfermedad o trastorno.

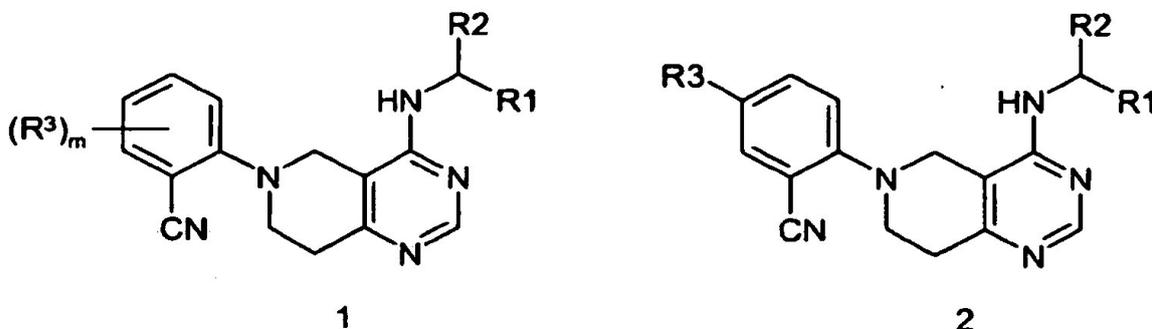
- 5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un individuo que está buscando un doctor u otro médico. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su importancia y la edad, peso, etc., del individuo que se tiene que tratar.

10 Otros derivados de los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden tener actividad en sus formas tanto de ácido como de derivado de ácido, pero en la forma sensible del ácido con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en el organismo del mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1.985). Profármacos incluyen derivados de ácido conocidos para los profesionales habilitados de la técnica, tal como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido precursor con un alcohol adecuado o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido precursor con una amina sustituida o no sustituida o anhídridos de ácido o anhídridos mixtos. Ésteres alifáticos o aromáticos simples, amidas y anhídridos procedentes de grupos ácidos colgantes en los compuestos proporcionados en la presente memoria son profármacos preferidos. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres (aciloxi)alquílicos o ésteres ((alcoxycarbonil)oxi)alquílicos. Se prefieren el alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, arilo sustituido C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> y ésteres arilalquílico C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> de los compuestos proporcionados en la presente memoria.

20 Los compuestos

En algunos aspectos, proporcionados en la presente memoria compuestos heterocíclicos condensados útiles para prevenir y/o tratar un amplio intervalo de afecciones, entre ellas, artritis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, uveítis, asma, infarto agudo de miocardio, el tratamiento y profilaxis de síndromes de dolor (agudo y crónico o neuropático), lesión cerebral traumática, lesión aguda de la médula espinal, trastornos neurodegenerativos, alopecia (pérdida de cabello), enfermedad del intestino inflamado y trastornos autoinmunitarios o afecciones en mamíferos.

25 En un aspecto, proporcionados en la presente memoria compuestos heterocíclicos condensados según la fórmula 1 ó 2:



30 en las que

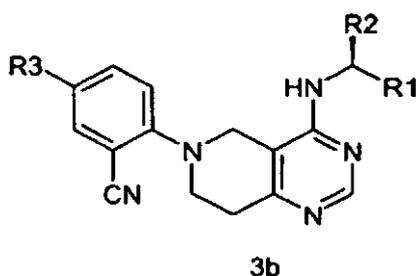
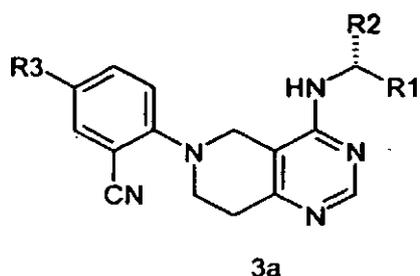
R<sup>1</sup> es cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> es H, alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido

35 cada R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en la fórmula 1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, acilo, acilamino, alquilamino, alquiltio, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilarilamino, arilalquilo, arilalquilo, arilalquilo, sulfuro, sulfuro sustituido, sulfonilo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfanilo sustituido, azido, carbamóilo, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, dialquilamino, halo, heteroariloxi, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, nitro y tiol; R<sup>3</sup> en la fórmula 2 se selecciona de halo, alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido; R<sup>4</sup> en la fórmula 2 es como se describió anteriormente en la fórmula 1; m es 1, 2, 3 ó 4 o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es halo, alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

En otro aspecto, proporcionados en la presente memoria compuestos heterocíclicos condensados según la fórmula 3a o 3b :



en las que

R<sup>1</sup> es cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> es H, alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido;

- 5 cada R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definió anteriormente para la fórmula 2; m es 1, 2, 3 ó 4 o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto es según la fórmula 1, 2, 3a o 3b.

En una realización, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>2</sup> es H.

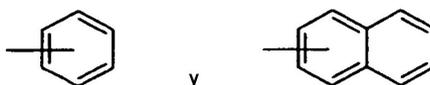
En otra realización, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>2</sup> sea distinto de H.

- 10 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>2</sup> es alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido y los compuestos son enantioméricamente puros. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos enantioméricamente puros según la fórmula 1, 2, 3a o 3b. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos de tratamiento que comprenden administrar un compuesto enantioméricamente puro según la fórmula 1, 2, 3a o 3b o una composición farmacéutica que comprende un
- 15 compuesto enantioméricamente puro según la fórmula 1, 2, 3a o 3b.

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un grupo arilo o heteroarilo.

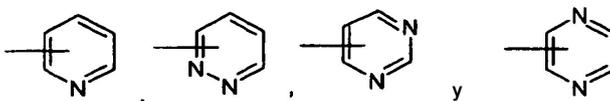
En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un grupo cicloalquilo o cicloheteroalquilo.

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> se selecciona de



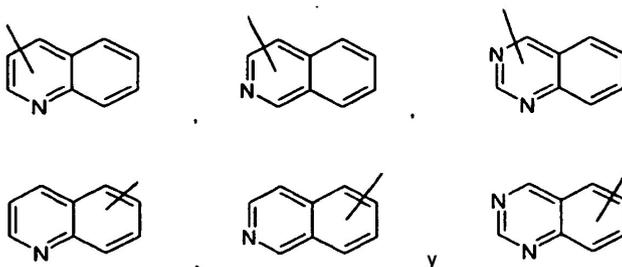
- 20 sustituidos o no sustituidos.

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> se selecciona de



sustituidos o no sustituidos.

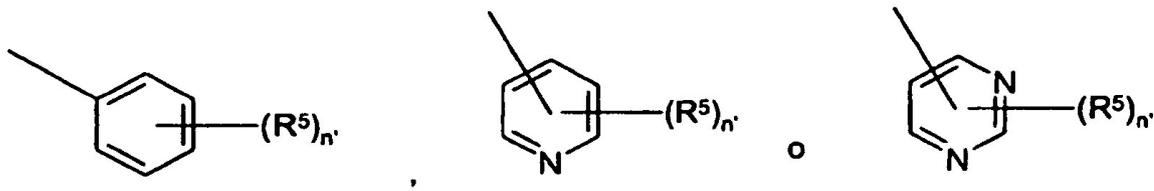
En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> se selecciona de



- 25

sustituido o no sustituido.

- 5 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloheteroalqueno sustituido o no sustituido, bicicloalquilo sustituido o no sustituido, bicicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, bicicloalqueno sustituido o no sustituido, bicicloheteroalqueno sustituido o no sustituido, bicicloarilo sustituido o no sustituido y bicicloheteroarilo sustituido o no sustituido.
- 10 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> se selecciona de quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalina, metilendioxifenilo, imidazopiridilo, benzoxazolilo e indolilo sustituido o no sustituido.
- En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> se selecciona de quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalina, metilendioxifenilo, imidazopiridilo, benzoxazolilo e indolilo no sustituido.
- 15 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> se selecciona de quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalina, metilendioxifenilo, imidazopiridilo, benzoxazolilo e indolilo, sustituido con halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfonamida y cicloalquilo.
- 20 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> se selecciona de quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalina, metilendioxifenilo, imidazopiridilo, benzoxazolilo e indolilo, sustituido con Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CPh, CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>-N-morfolino, CH<sub>2</sub>-N-(4-Me-piperidino), NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, t-Bu, SMe, CH=CH-CO<sub>2</sub>H, SOMe, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>Me, ciclopropilo.
- En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un fenilo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es un fenilo sustituido.
- En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un fenilo mono-sustituido.
- En otras realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un fenilo di-sustituido.
- 25 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un fenilo sustituido donde el sustituyente en el fenilo se selecciona de: halo, amido, alquilo, alcoxi, sulfonilo, sulfonamidilo, haloalquilo y trihaloalquilo. En realizaciones preferidas, la sustitución en el fenilo R<sup>1</sup> se selecciona de Cl, F, CF<sub>3</sub>, Me, OMe, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup> y SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>. En realizaciones más preferidas, la sustitución en el fenilo R<sup>1</sup> se selecciona de H, Cl, Me y SO<sub>2</sub>Me.
- En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un fenilo disustituido y las dos sustituciones se seleccionan de sulfonilo, halo y alquilo sustituido.
- 30 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un fenilo disustituido y una sustitución es SO<sub>2</sub>Me y la otra sustitución es Cl, Me o CF<sub>3</sub>.
- En realizaciones donde con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un fenilo sustituido, uno o más sustituyentes están en el fenilo en la posición 2 (*orto*), 3 (*meta*) y/o 4 (*para*) respecto al carbono unido al átomo de nitrógeno en el armazón heterocíclico condensado en la fórmula 1, 1a o 1b.
- 35 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un heteroarilo.
- En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un grupo piridilo o pirimidina sustituido.
- En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un piridilo sustituido.
- En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un pirid-3-ilo sustituido. En algunas realizaciones, el R<sup>1</sup> pirid-2-ilo es di-sustituido. En realizaciones preferidas, el R<sup>1</sup> pirid-3-ilo es monosustituido.
- 40 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b, R<sup>1</sup> es un pirid-3-ilo sustituido y el sustituyente en el R<sup>1</sup> pirid-3-ilo se selecciona de halo, amido, alquilo, alcoxi, sulfonilo, sulfonamidilo, haloalquilo y trihaloalquilo.
- En realizaciones preferidas, con respecto a las fórmulas 1-3b, la sustitución en R<sup>1</sup> pirid-3-ilo se selecciona de Cl, F, CF<sub>3</sub>, Me, OMe, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>, y SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>. En realizaciones más preferidas, la sustitución en R<sup>1</sup> pirid-3-ilo se selecciona de Cl, Me y SO<sub>2</sub>Me.
- 45 En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de:



5 en las que el subíndice  $n'$  se selecciona de 1-5 y cada uno de  $R^5$  se selecciona independientemente de: hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, acilamino sustituido o no sustituido, alquilamino sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, alquilarilamino sustituido o no sustituido, arilalquiloxi, arilalquiloxi sustituido, amino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfínico sustituido, sulfanilo sustituido, azido, carbamoilo sustituido o no sustituido, carboxilo, ciano, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, dialquilamino sustituido o no sustituido, halo, heteroariloxi, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, nitro y tior.

10 En algunas realizaciones, el subíndice  $n'$  es 1, 2 ó 3.

En realizaciones adicionales, el subíndice  $n'$  es 1 ó 2.

En algunas realizaciones, cada  $R^5$  es H.

En algunas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente alquilo o alquilo sustituido.

En algunas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente Cl o F.

15 En algunas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente alcoxi o alcoxi sustituido.

En algunas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente amino o amino sustituido.

En algunas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente carbamoilo.

En algunas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente sulfo o sulfo sustituido.

En algunas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente sulfonilo o sulfonilo sustituido.

20 En algunas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente aminosulfonilo o aminosulfonilo sustituido.

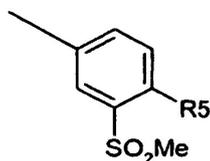
En algunas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente  $SO_2NH_2$ .

En algunas realizaciones, cada  $R^5$  se selecciona independientemente de: Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CPh,  $CO_2Me$ ,  $CH_2-N$ -morfolino,  $CH_2-N$ -(4-Me-piperidino),  $NH_2$ ,  $CONH_2$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ , t-Bu, SMe,  $CH=CH-CO_2H$ , SOME,  $SO_2Me$ ,  $SO_2CF_3$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_3H$ ,  $SO_3Me$ , ciclopropilo, triazolilo, morfolinilo y piridilo.

25

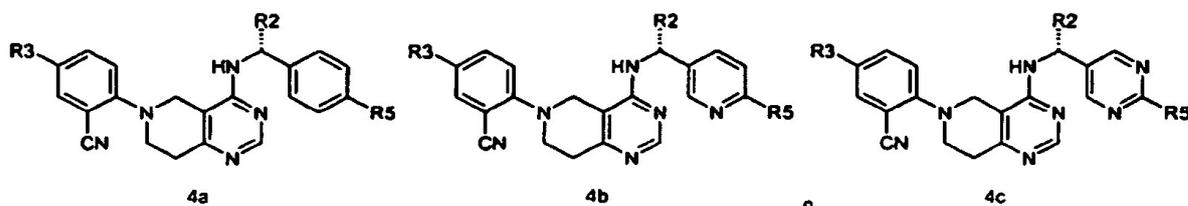
En algunas realizaciones, el subíndice  $n'$  es 1 y  $R^5$  se selecciona de Me, Cl, F, OMe y  $CF_3$ .

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-3b,  $R^1$  es



y  $R^5$  es halo o alquilo. En una realización,  $R^5$  es Cl o Me.

30 Con respecto a la fórmula 1, en algunas realizaciones, un compuesto es según la fórmula 4a, 4b o 4c:



en las que  $R^2$  es como se describe para las fórmulas **3a-3b** y  $R^5$  es como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, cuando  $R^2$  sea distinto de H, los compuestos según la fórmula **4a**, **4b** o **4c** son enantioméricamente puros. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos enantioméricamente puros según la fórmula **4a**, **4b** o **4c**. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos de tratamiento que comprenden administrar un compuesto enantioméricamente puro según la fórmula **4a**, **4b** o **4c** o una composición farmacéutica que comprende un compuesto enantioméricamente puro según la fórmula **4a**, **4b** o **4c**.

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **4a-4c**,  $R^5$  es H.

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **4a-4c**,  $R^5$  es Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, CN, OH, OMe, OEt, OPh,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ , t-Bu,  $SO_2Me$ ,  $SO_2CF_3$  y  $SO_3Me$ .

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **4a-4c**,  $R^5$  es Cl, F, Me,  $CF_3$  u OMe.

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-4c**,  $R^2$  se selecciona de: H, Me, Et, n-Pr, t-Bu,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OAc$ ,  $CH_2(CH_2)_2OH$ ,  $CH_2CH_2NHMe$ ,  $CH_2NMe_2$ ,  $CH_2CH_2NMe_2$ ,  $CH_2CONH_2$ ,  $CH_2CONMe_2$ ,  $CH_2COOH$ ,  $CH_2CH_2COOH$ ,  $CH_2(CH_2)_2COOH$ ,  $CH_2OMe$  y  $CH_2CH_2OMe$ .

En realizaciones adicionales, con respecto a las fórmulas **1-4c**,  $R^2$  se selecciona de  $CH_2NR^{2'}R^{2''}$ ,  $CH_2CH_2NR^{2'}R^{2''}$ ,  $CH_2CH_2CH_2NR^{2'}R^{2''}$  y en las que  $R^2$  y  $R^{2''}$  se pueden unir entre sí para formar un anillo heterocíclico.

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-4c**,  $R^2$  se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo.

En realizaciones particulares, con respecto a las fórmulas **1-4c**,  $R^2$  es Me o Et.

En realizaciones más particulares, con respecto a las fórmulas **1-4c**,  $R^2$  es  $CH_2OH$  o  $CH_2CH_2OH$ .

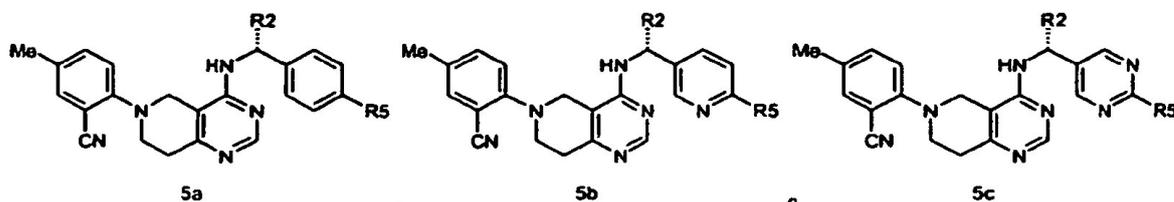
En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-4c**,  $R^3$  es H.

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-4c**,  $R^3$  se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo.

En realizaciones particulares, con respecto a las fórmulas **1-4c**,  $R^3$  es Me, Cl, F o  $CF_3$ .

En realizaciones más particulares, con respecto a las fórmulas **1-4c**,  $R^3$  es Cl.

En realizaciones más particulares, con respecto a la fórmula 1, el compuesto es según la fórmula 5a, 5b o 5c:



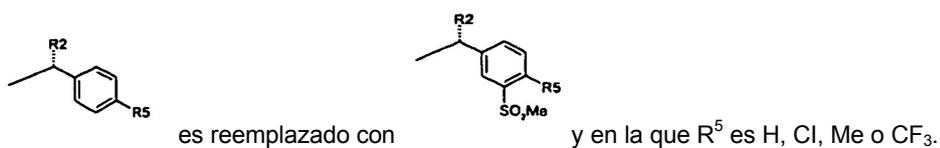
y en la que  $R^2$  es como se describe para la fórmula 1 y  $R^5$  como se describió anteriormente.

En algunas realizaciones, con respecto a la fórmula 5a, 5b o 5c,  $R^2$  es H.

En algunas realizaciones, con respecto a la fórmula 5a, 5b o 5c,  $R^2$  es Me, Et o  $CH_2OH$ . En realizaciones particulares,  $R^2$  es Me,  $CH_2OH$  o  $CH_2CH_2OH$ .

En algunas realizaciones, con respecto a la fórmula 5a, 5b o 5c,  $R^5$  es H, Cl, F, Me,  $CF_3$  u OMe. En realizaciones particulares,  $R^5$  es Cl, F o  $CF_3$  u OMe.

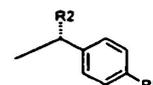
En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **4a** o **5a**, el grupo



En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **4a** o **5a**, el grupo

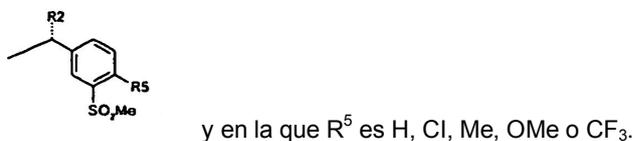


En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **4a** o **5a**, el grupo

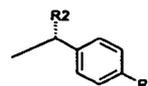
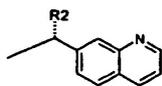


es reemplazado con

5

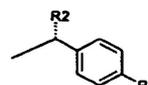
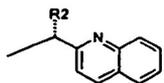


En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **4a** o **5a**, el grupo



es reemplazado con

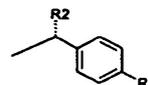
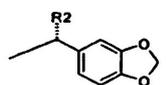
En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **4a** o **5a**, el grupo



es reemplazado con

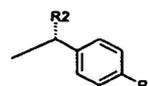
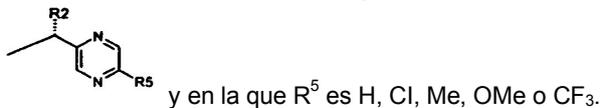
10

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **4a** o **5a**, el grupo



es reemplazado con

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **4a** o **5a**, el grupo



es reemplazado con

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-5c**, R<sup>2</sup> es Me.

15 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-5c**, R<sup>2</sup> es Et.

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-5c**, R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>OH.

- En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-5c**, R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.
- En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-5c**, R<sup>5</sup> es H.
- En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-5c**, R<sup>5</sup> es Cl.
- En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-5c**, R<sup>5</sup> es CF<sub>3</sub>.
- 5 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-5c**, R<sup>5</sup> es Me.
- En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-5c**, R<sup>5</sup> es OMe.
- En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es alquilo; el grupo alquilo es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otra realización, el grupo alquilo es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En una realización más, el grupo alquilo es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 10 En una realización, el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (tal como 1 a 3 sustituyentes, en particular un grupo sustituyente, grupo sustituyente que se puede seleccionar independientemente de: halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>m</sub>OR<sup>10</sup>, y en la que m es un número entero de 1 a 5).
- 15 En una realización, cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), en las que t es un número entero de 0 a 4.
- En una realización, cada R<sup>9</sup> es como se describió anteriormente y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente, puede ser sustituido por: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxilo.
- 20 En una realización, cada R<sup>9</sup> es como se describió anteriormente y cada uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- En una realización, cada R<sup>9</sup> es como se describió anteriormente y cada uno de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- En una realización, cada uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- En una realización, cada R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- 25 En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es alcoxi; el grupo alcoxi es -OR<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> es como se describe en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es acilo; el grupo acilo es -C(O)R<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> es como se describe en las realizaciones anteriores.
- 30 En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es alcóxicarbonilo; el grupo alcóxicarbonilo es -C(O)OR<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> es como se describe en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es acilamino; el grupo acilamino es -NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se describe en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es aciloxi; el grupo aciloxi es -OC(O)R<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> es como se describe en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- 35 En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es sulfo; el grupo sulfo es -SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> es como se describe en las realizaciones anteriores.
- En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es sulfonilo; el grupo sulfonilo es -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> es como se describe en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- 40 En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es sulfínico; el grupo sulfínico es -SOR<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> es como se describe en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es aminosulfonilo; el grupo aminosulfonilo es -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se describe en las realizaciones anteriores.
- En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es amino; el grupo amino es -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se describió en las realizaciones anteriores.
- 45 En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es carbamoilo; el grupo carbamoilo es -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se describió en las realizaciones anteriores.

En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es alquiltio; el grupo alquiltio es -SR<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> es como se describió en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.

Con respecto a la fórmula 1, en algunas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 5-Metil-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5 5-Bromo-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Ciclopropil-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Trifluorometil-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Bromo-2-{4-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 10 5-Metil-2-{4-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Fluoro-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 2-{4-[(6-Trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 15 5-Cloro-2-{4-[(6-dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Bromo-2-{4-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 2-{4-[(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 20 5-Cloro-2-{4-[(5-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- Éster terc-butílico del ácido (R)-3-[6-(4-Cloro-2-ciano-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico;
- Ácido (R)-3-[6-(4-cloro-2-ciano-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)propiónico;
- 25 5-Cloro-2-{4-[(R)-3-hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 2-{4-[(R)-3-Hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 2-{4-[(R)-1-(6-Difluorometil-piridin-3-il)-3-hidroxi-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 30 2-{4-[(S)-2-Hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 2-{4-[(R)-3-Hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 2-{4-[3-Hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metilbenzonitrilo;
- 2-{4-[(S)-2-Metoxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 2-{4-[(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 35 2-{4-[(5-Cloro-piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 5-Metil-2-{4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 2-{4-[(5-Ciclopropil-piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 2-{4-[(4-Amino-2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 2-{4-[(3,5-Dicloro-piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;

- 2-{4-[(6-Etil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(R)-3-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(S)-2-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 2-(4-(3-Ciano-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-5-metil-benzonitrilo;
- 5 2-{4-[(Imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 2-{4-[(Benzooxazol-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 5-Metil-2-{4-[(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Metil-2-[4-(4-metil-3-[1.2.4]triazol-1-il-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 10 Ácido (R)-3-[6-(2-Ciano-4-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico;
- (R)-3-[6-(2-Ciano-4-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propionamida;
- (R)-3-[6-(2-Ciano-4-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-{6-metoxi-piridin-3-il}-N,N-dimetil-propionamida;
- 15 5-Cloro-2-{4-[(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 2-{4-[(S)-2-Hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 20 5-Cloro-2-{4-[(S)-2-hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 2-[4-(3-Fluoro-4-metil-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 5-Metil-2-[4-(4-metil-3-metilsulfanil-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 2-[4-(4-Cloro-3-[1.2.4]triazol-4-il-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-[4-(3-[1.2.4]triazol-4-il-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 25 5-Cloro-2-[4-(4-cloro-3-[1.2.4]triazol-4-il-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 5-Metil-2-[4-(3-[1.2.4]triazol-4-il-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 2-{4-[(4-Amino-2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 2-[4-(3-Yodo-4-metil-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(R)-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 30 2-{4-[(R)-1-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 2-[4-(3-Metanosulfonil-4-metil-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 2-{4-[(S)-2-Hidroxi-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 2-{4-[(2-Isopropil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 35 5-Cloro-2-{4-[(R)-1-(6-difluorometil-piridin-3-il)-3-hidroxi-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 5-Metil-2-[4-(4-metil-3-morfolin-4-il-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 2-{4-[(R)-3-Hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;
- 40 2-{4-[(S)-3-Hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;

- 5-Metil-2-{4-[(R)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il} -benzonitrilo;  
 5-Metil-2-{4-[(S)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il} -benzonitrilo;  
 2-{4-[(2-Metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;  
 5-Cloro-2-{4-[(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il} -benzonitrilo;
- 5 2-{4-[(S)-1-(6-Difluorometil-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;  
 2-[4-(4-Cloro-3-metanosulfonil-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;  
 5-Cloro-2-{4-[(S)-1-(6-difluorometil-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;
- 10 5-Cloro-2-{4-[(S)-2-hidroxi-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il} -benzonitrilo;  
 2-{4-[(S)-2-Hidroxi-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;  
 5-Cloro-2-{4-[(R)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il} -benzonitrilo;  
 5-Cloro-2-[4-(3-metanosulfonil-4-metil-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 15 Éster (R)-3-[6-{2-ciano-4-metil-fenil}-5,6,7-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propílico del ácido acético;  
 5-Cloro-2-{4-[(S)-2-hidroxi-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;  
 5-Metil-2-{4-[(quinoxalin-6-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;  
 5-Metil-2-{4-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;  
 2-{4-[(1H-Indol-6-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}- 5-metil-benzonitrilo;
- 20 2-{4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;  
 2-[4-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;  
 5-Cloro-2-{4-[(quinoxalin-6-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;  
 5-Metil-2-[4-(1-pirazin-2-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;  
 5-Metil-2-[4-(1-quinoxalin-6-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]- benzonitrilo;
- 25 2-{4-[(S)-1-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;  
 2-{4-[1-(4-Cloro-3-metanosulfonil-fenil)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il} -5-metil-benzonitrilo;  
 2-[4-((R)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;  
 2-[4-((S)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]- 5-metil-benzonitrilo;  
 2-{4-[1-(3-Metanosulfonil-4-metil-fenil)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}- 5-metil-benzonitrilo;
- 30 5-Metil-2-{4-[(quinolin-7-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}- benzonitrilo;  
 2-{4-[(R)-1-(4-Cloro-3-metanosulfonil-fenil)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;  
 2-{4-[(S)-1-(4-Cloro-3-metanosulfonil-fenil)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il} -5-metil-benzonitrilo;  
 5-Metil-2-[4-((R)-1-quinoxalin-6-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo y  
 5-Metil-2-[4-((S)-1-quinoxalin-6-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 35 Se explican realizaciones adicionales dentro del alcance proporcionado en la presente memoria de modo no limitante en otra parte en la presente memoria y en los ejemplos. Se debería entender que estos ejemplos son para fines ilustrativos sólo y no se tienen que interpretar como limitantes de ningún modo.
- También se describen profármacos y derivados de los compuestos según las fórmulas anteriores. Profármacos son derivados de los compuestos proporcionados en la presente memoria, que tienen grupos metabólicamente escindibles y por solvolisis o en condiciones fisiológicas llegan a ser los compuestos proporcionados en la presente
- 40

memoria, que son farmacéuticamente activos, *in vivo*. Dichos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquil morfina y similares.

5 Algunos compuestos proporcionados en la presente memoria tienen actividad en sus formas tanto de ácido como de derivado de ácido, pero la forma sensible de ácido con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en el organismo del mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1.985). Profármacos incluyen derivados de ácido conocidos para los profesionales habilitados de la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido precursor con un alcohol adecuado o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido precursor con una amina sustituida o no sustituida o anhídridos de ácido o anhídridos mixtos. Ésteres alifáticos o aromáticos simples, amidas y anhídridos procedentes de grupos ácidos colgantes en los compuestos proporcionados en la presente memoria son profármacos preferidos. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres (aciloxi)alquílicos o ésteres ((alcoxycarbonil)oxi)alquílicos. Se prefieren los ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, alquénílicos C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arílico, arílico sustituido C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> y arilalquílicos C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> de los compuestos proporcionados en la presente memoria.

#### Composiciones farmacéuticas

15 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos heterocíclicos condensados proporcionados en la presente memoria se administran típicamente en la forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones se pueden preparar de una manera conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo.

20 En general, los compuestos proporcionados en la presente memoria se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto administrada en realidad se determinará típicamente por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección que se esté tratando, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la importancia de los síntomas del paciente y similares.

25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por una variedad de vías incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la ruta de suministro deseada, los compuestos proporcionados en la presente memoria se formulan preferiblemente como composiciones inyectables u orales o como pomadas, como lociones o como parches todos para administración transdérmica.

30 Las composiciones para administración pueden tomar la forma de disoluciones o suspensiones líquidas volumétricas o polvos volumétricos. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas farmacéuticas unitarias para facilitar la dosificación precisa. El término "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para individuos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas farmacéuticas unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas premedidas, precargadas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto de ácido furansulfónico es normalmente un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) siendo el resto diversos vehículos o portadores y agentes auxiliares de elaboración útiles para formar la forma farmacéutica deseada.

40 Formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispersantes, colorantes, sabores y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un antiapelmazante tal como dióxido de silicio coloidal; un edulcorante tal como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja.

45 Las composiciones inyectables se basan típicamente en disolución salina estéril inyectable o disolución salina tamponada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en dichas composiciones es típicamente un componente minoritario, siendo con frecuencia de aproximadamente 0,05 a 10% en peso siendo el resto el portador inyectable y similar.

55 Se formulan típicamente composiciones transdérmicas como ungüento o crema tópica que contiene el o los ingredientes activos, en general en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% en peso. Cuando se formula como un ungüento, los ingredientes activos se combinarán típicamente con una base de ungüento parafínico o uno miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con, por ejemplo una base de crema de aceite en agua. Dichas formulaciones transdérmicas son conocidas en la técnica y en general incluyen ingredientes adicionales para mejorar la

penetración dérmica de estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas dichas formulaciones transdérmicas conocidas e ingredientes están incluidos dentro del alcance proporcionado en la presente memoria.

5 Los compuestos proporcionados en la presente memoria también se pueden administrar mediante un dispositivo transdérmico. De acuerdo con esto, la administración transdérmica se puede realizar usando un parche del tipo depósito o de tipo membrana porosa o de una variedad de matrices sólidas.

Los componentes ya descritos para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables por vía tópica son simplemente representativos. Otros materiales así como técnicas de elaboración y similares se explican en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1.985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

10 Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables por vía tópica son simplemente representativas. Otros materiales así como técnicas de elaboración y similares se explican en la Parte 8 de Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, 2.005, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins.

15 Los compuestos de esta invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o de sistemas de suministro de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de materiales de liberación sostenida representativos se puede encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas de esta invención. La presente invención, sin embargo, no está limitada a las siguientes composiciones farmacéuticas.

#### Formulación 1 - Comprimidos

20 Se mezcla un compuesto de la invención como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso 1:2 aproximada. Se añade una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de amidocompuesto activo por comprimido) en una prensa para comprimidos.

#### Formulación 2 - Cápsulas

25 Se mezcla un compuesto de la invención como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso 1:1 aproximada. Con la mezcla se rellenan cápsulas de 250 mg (125 mg de amidocompuesto activo por cápsula).

#### Formulación 3 - Líquido

30 Se mezcla un compuesto de la invención (125 mg), sacarosa (1,75 g) y goma xantana (4 mg), se pasa por un tamiz de malla N° 10 U.S. y después se mezcla con una disolución preparada previamente de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. Se diluye benzoato de sodio (10 mg), sabor y color con agua y se añade con agitación. Se añade después suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

#### Formulación 4 - Comprimidos

35 Se mezcla un compuesto de la invención como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso 1:2 aproximada. Se añade una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de amidocompuesto activo) en una prensa para comprimidos.

#### Formulación 5 - Inyección

Se disuelve o se suspende un compuesto de la invención en un medio acuoso inyectable de disolución salina estéril tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

#### 40 Formulación 6 - Tópica

Se funde alcohol estearílico (250 g) y una vaselina blanca (250 g) a aproximadamente 75°C y después se añade una mezcla de un compuesto de la invención (50 g) metilparabén (0,25 g), propilparabén (0,15 g), laurilsulfato de sodio (10 g) y propilenglicol (120 g) disueltos en agua (aproximadamente 370 g) y se agita la mezcla resultante hasta que solidifica.

#### 45 Métodos de tratamiento

50 Los presentes compuestos heterocíclicos condensados son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de afecciones en mamíferos. De acuerdo con esto, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de esta invención encuentran uso como terapéutica para prevenir y/o tratar afecciones neurodegenerativas, autoinmunitarias e inflamatorias en mamíferos incluyendo seres humanos. Así y como se indicó anteriormente, la presente invención incluye dentro de su alcance y se extiende a, los compuestos para uso en tales métodos y para la preparación de

medicamentos útiles para dichos métodos.

También se describe un método para tratar un mamífero susceptible de o aquejado de una afección asociada con artritis, asma, infarto agudo de miocardio, enfermedad del intestino inflamado y trastornos autoinmunitarios, método que comprende administrar una cantidad eficaz de una o más de las composiciones farmacéuticas descritas.

5 También se describe un método para tratar un mamífero susceptible de o aquejado de una afección que da lugar a respuestas de dolor o que se refiere a desequilibrios en el mantenimiento de actividad basal de nervios sensoriales. Los presentes compuestos tienen uso como analgésicos para el tratamiento de dolor de diverso génesis o etiología, por ejemplo, dolor inflamatorio agudo (tal como dolor asociados a artrosis y artritis reumatoide); diversos síndromes de dolor neuropático (tal como neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, distrofia simpática refleja, neuropatía diabética, síndrome de Guillian Barre, fibromialgia, dolor del miembro fantasma, dolor post-mastectomía, neuropatía periférica, neuropatía asociada con VIH y neuropatías inducidas por quimioterapia y otras iatrogénicas); dolor visceral, (tal como el asociado a enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino inflamado, pancreatitis y diversos trastornos ginecológicos y urológicos), dolor dental y cefalea (tal como migraña, cefalea en brotes y cefalea por tensión).

15 También se describen métodos para tratar un mamífero susceptible de o aquejado de enfermedades y trastornos neurodegenerativos tales como, por ejemplo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos que están mediados por o dan como resultado neuroinflamación tal como, por ejemplo encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados centralmente tales como, por ejemplo depresión manía, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño y trastornos cognitivos; epilepsia y trastornos por ataque; disfunción de la próstata, la vejiga y el intestino tal como, por ejemplo incontinencia urinaria, vacilación urinaria, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia prostática benigna y enfermedad del intestino inflamado; enfermedad respiratoria y de las vías respiratorias y trastornos tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, asma y enfermedad reactiva de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades y trastornos que están mediados por o dan como resultado inflamación tales como, por ejemplo artritis reumatoide y artrosis, infarto agudo de miocardio, diversas enfermedades y trastornos autoinmunitarios; escozor / prurito tal como, por ejemplo soriasis; obesidad; trastornos lipídicos; cáncer y trastornos renales, el método comprende administrar una cantidad para tratar la afección o prevenir la afección eficaz de una o más de las composiciones farmacéuticas descritas.

30 Como un aspecto más se proporcionan los presentes compuestos heterocíclicos condensados para uso como un producto farmacéutico especialmente en el tratamiento o la prevención de las afecciones y enfermedades mencionadas. También se proporciona el uso de los presentes compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una de las afecciones y enfermedades mencionadas.

35 Los niveles de la dosis de inyección oscilan de aproximadamente 0,1 mg/kg/hora a al menos 10 mg/kg/hora, todos para de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas y especialmente 24 a 96 horas. También se puede administrar una inyección intravenosa rápida precargada de desde aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más para conseguir niveles de equilibrio adecuados. No se espera que la dosis total máxima exceda de aproximadamente 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

40 Para la prevención y/o el tratamiento de afecciones a largo plazo, tales como afecciones neurodegenerativas y autoinmunitarias, el régimen para tratamiento normalmente se alarga por muchos meses o años así que se prefiere dosificación oral para conveniencia y tolerancia del paciente. Con dosificación oral, son regímenes representativos una a cinco y especialmente dos a cuatro y típicamente tres dosis orales al día. Usando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto proporcionado en la presente memoria, proporcionando cada uno dosis preferidas de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg y especialmente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg.

45 En general se seleccionan dosis transdérmicas para proporcionar niveles sanguíneos similares o menores que los que se consiguen usando dosis de inyección.

50 Cuando se usa para evitar el comienzo de una afección neurodegenerativa, autoinmunitaria o inflamatoria, los compuestos proporcionados en la presente memoria se administrarán a un paciente con riesgo de desarrollar la afección, típicamente con el consejo y bajo la supervisión de un médico, a los niveles de dosis descritos anteriormente. Pacientes con riesgo de desarrollar una afección particular incluyen en general los que tienen una historia familiar de la afección o los que se han identificado por ensayo genético o detección sistemática que son susceptibles en particular a desarrollar la afección.

55 Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden administrar como el agente activo único o se pueden administrar junto con otros agentes, incluyendo otras aminos activas y derivados. La administración en asociación puede tener lugar por cualquier técnica evidente para los expertos en la materia incluyendo, por ejemplo, administración separada, secuencial, concurrente y alterna.

## Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos heterocíclicos condensados proporcionados en la presente memoria se pueden preparar de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Véase, por ej., la Figura 1 y los Esquemas sintéticos 1 y 2, a continuación. Se apreciará que en el caso en que se den las condiciones del procedimiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de agentes reaccionantes, disolventes, presiones, etc.) también se pueden usar otras condiciones del procedimiento a menos que se indique de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los agentes reaccionantes o el disolvente particulares usados, pero dichas afecciones se pueden determinar por un experto en la materia por procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección son conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edición, Wiley, Nueva York, 1.991 y las referencias citadas en la misma.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria, por ejemplo, se pueden preparar por la reacción de un cloroderivado con una amina sustituida de manera apropiada y el producto aislado y purificado por procedimientos estándar conocidos. Dichos procedimientos incluyen (pero no se limitan a) recristalización, cromatografía de columna o HPLC. Los siguientes esquemas se presentan con detalles como la preparación de compuestos heterocíclicos representativos que han sido enumerados anteriormente. Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden preparar de materiales de partida y agentes reaccionantes conocidos o comercialmente disponibles por un experto en la materia de la síntesis orgánica.

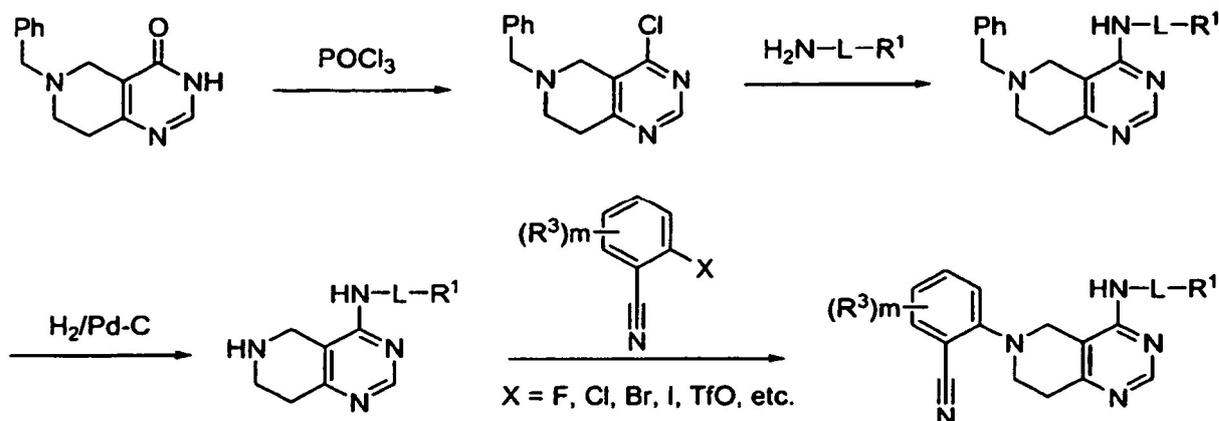
Los compuestos enantioméricamente puros proporcionados en la presente memoria se pueden preparar según cualquier técnica conocida para los expertos en la materia. Por ejemplo, se pueden preparar por síntesis quiral o asimétrica de un precursor ópticamente puro adecuado u obtenido a partir de un racemato usando una columna quiral, TLC o por la preparación de diastereoisómeros, separación de los mismos y regeneración del enantiómero deseado. Véase, por ej., "Enantiomers, Racemates and Resolutions," por J. Jacques, A. Collet y S. H. Wilen, (Wiley-Interscience, Nueva York, 1.981); S. H. Wilen, A. Collet y J. Jacques, *Tetrahedron*, 2.725 (1.977); E. L. Eliel *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1.962) y S. H. Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E. L. Eliel ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1.972, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen y Lewis N. Manda (1.994 John Wiley & Sons, Inc.) y *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihály Nógrádi (1.995 VCH Publishers, Inc., NY, NY).

En algunas realizaciones, se puede obtener un compuesto enantioméricamente puro de fórmula 1 por reacción del racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado. Ácidos o bases adecuados incluyen los descritos en Bighley *et al.*, 1.995, *Salt Forms of Drugs and Adsorption*, en *Enciclopedia de Tecnología del Producto Farmacéutico*, vol. 13, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, Nueva York; ten Hoeve & H. Wynberg, 1.985, *Journal of Organic Chemistry* 50: 4.508-4.514; Dale & Mosher, 1.973, *J. Am. Chem. Soc.* 95: 512 y *CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Form*.

También se pueden recuperar compuestos enantioméricamente puros del diastereómero cristalizado o de las aguas madres, dependiendo de las propiedades de solubilidad del agente de resolución de ácido particular empleado y el enantiómero ácido particular usado. La identidad y la pureza óptica del compuesto particular así recuperado se puede determinar por polarimetría u otros métodos analíticos conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros se pueden separar después, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada y el enantiómero deseado regenerado por tratamiento con una base o ácido apropiado. El otro enantiómero se puede obtener del racemato de una manera similar o con tratamiento final de las aguas madres de la primera separación.

En algunas realizaciones, se puede separar compuesto enantioméricamente puro de compuesto racémico por cromatografía quiral. Están disponibles diversas columnas quirales y eluyentes para uso en la separación de los enantiómeros y se pueden determinar de manera empírica las condiciones adecuadas para la separación por métodos conocidos para un experto en la materia. Columnas quirales ejemplares disponibles para uso en la separación de los enantiómeros proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

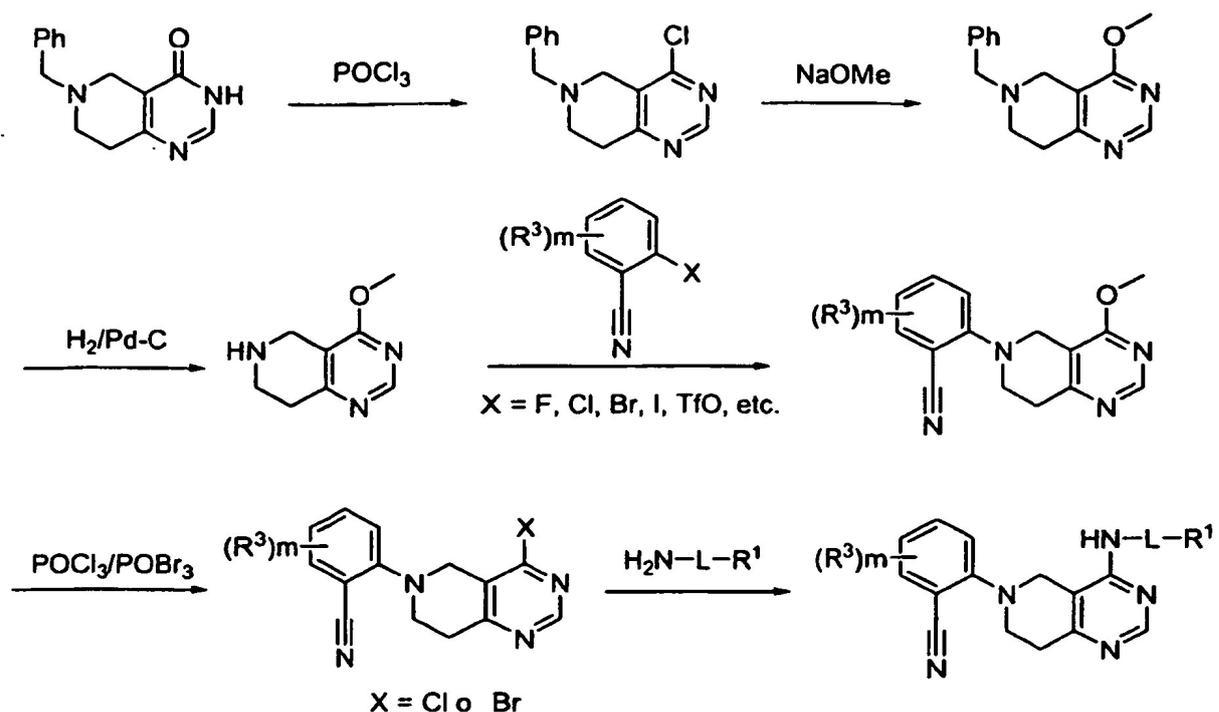
Esquema sintético 1: Síntesis General de 2-(4(amino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilos N-Sustituídos



5 L = metileno sustituido con  $R^2$  y  $R^1$  = grupo cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

10 Se prepara derivado de 2-(4(alquilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo sustituido haciendo reaccionar primero la 6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona con  $\text{POCl}_3$  y hacer reaccionar el producto con una amina sustituida de manera apropiada para proporcionar 6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina N-sustituida que se somete a eliminación del grupo bencilo seguido por condensación con un 2-halo-benzonitrilo apropiado usando  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  o Reacción de acoplamiento de Buchwald para proporcionar el 2-(4-amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-benzonitrilo N-sustituido apropiado. El método de síntesis general se representa en el Esquema 1.

15 Esquema Sintético 2: Síntesis alterna de 2-(4(amino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilos N-Sustituídos



L = metileno sustituido con  $R^2$  y  $R^1$  = grupo cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo sustituido o no

sustituido.

Se preparan diversos 2-(4-(amino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilos usando un procedimiento general mostrado anteriormente (Esquema 2). Se trata 6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona con  $\text{POCl}_3$  para proporcionar 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina que se trata con metóxido de sodio para proporcionar 6-bencil-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina. La desbencilación y hacer reaccionar el producto con un 2-halo-benzonitrilo apropiado bajo condiciones de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  o reacción de acoplamiento de Buchwald proporciona el 2-(4-metoxi-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-benzonitrilo que se hace reaccionar con  $\text{POCl}_3$  o  $\text{POBr}_3$ . El desplazamiento del grupo 4-cloro o 4-bromo resultante usando aminas sustituidas de manera apropiada vía desplazamiento de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  proporciona diversos 2-(4-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilos N-sustituidos.

Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria y no se tienen que interpretar de ningún modo como limitantes del alcance proporcionado en la presente memoria. En los ejemplos a continuación, todas las temperaturas están en grados Celsius (a menos que se indique de otro modo). Las síntesis de estos compuestos representativos se realizan según los métodos explicados anteriormente y usando los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados conocidos para los expertos en la materia.

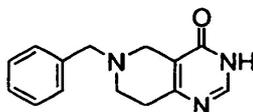
Compuestos ejemplares proporcionados en la presente memoria

Los siguientes compuestos se pueden preparar según los métodos proporcionados en la presente memoria. A menos que se indique de otro modo, se realizaron reacciones en microondas en sintetizador de microondas Biotage Initiator fabricado por Biotage AB, Inc. o modelo de microondas Emrys Optimizer fabricado por Personal Chemistry, Inc.

Síntesis de compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1

6-Bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)ona

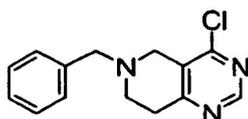


Se calentó una mezcla de 1-bencil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo hidrocloreto (50,0 g, 0,168 mol), acetato de formamida (16,2 g, 0,201 mol), 4,37 M de metóxido de sodio en metanol (190 ml) y metanol (200 ml) a  $85^\circ\text{C}$  durante 16 horas en un recipiente de reacción sellado de 350 ml. Se dejó que la mezcla se enfriara y se concentrara a vacío. Se disolvió el residuo en  $\text{NaOH}$  1 N (150 ml) y se vertió sobre hielo. Se añadió ácido acético glacial a la mezcla hasta que el pH de la mezcla fue 7 y precipitó un sólido marrón claro. Se filtró el sólido, se lavó con agua y éter frío y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (26,2 g, 61,4 %).

LC-MS: 242,2  $[\text{M}+1]^+$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2,29 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,61 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,26 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 7,21-7,36 (m, 6H), 7,96 (s, 1H).

Compuesto intermedio 2

6-Bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina

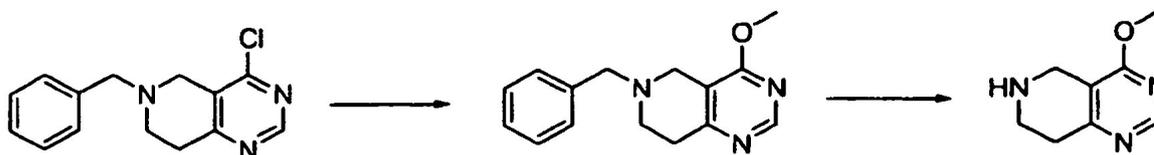


Se calentó una mezcla de 6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (5,0 g, 0,02 mol), cloruro de fosforilo (3,30 ml, 0,035 mol) y acetonitrilo (80 ml) y DMF (cantidad catalítica) a  $70^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Se concentró la mezcla a vacío y se absorbió el residuo negro restante en diclorometano (250 ml) y se vertió sobre hielo. Se neutralizó cuidadosamente la mezcla con la adición de bicarbonato de sodio sólido. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla por columna de gel de sílice con  $\text{EtOAc}$ /hexano (0-100%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (3 g, 57,8%).

LC-MS: 260  $[\text{M}+1]^+$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,80 (s, 1H), 7,40-7,24 (m, 5H), 3,76 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,80 (t, 2H).

## Compuesto intermedio 3

## 4-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina



## 5 A) 6-Bencil-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina

Se cargó un matraz de 1 litro con 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (39,6 g, 0,152 mol) y metanol (300 ml) y se calentó la mezcla para disolver la cloropirimidina. Se añadió lentamente 4,37 M de metóxido de sodio en metanol (105 ml) a la mezcla caliente y se volvió turbia rápidamente la mezcla agitada. Se calentó para hacer hervir a reflujo la suspensión resultante durante 2 h. Después de enfriar, se concentró la mezcla a vacío a ca 100 ml. Se vertió el residuo en agua (600 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (400 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite marrón claro (38,9 g, 100%).

LC-MS: 256,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

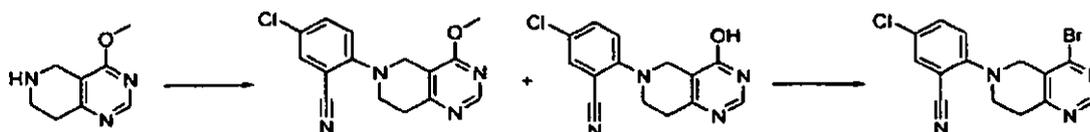
## B) 4-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina

Se cargó un matraz de 250 ml con 6-bencil-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (4,08 g, 16,0 mmol), paladio sobre carbón al 10% (400 mg) y metanol (100 ml). Se evacuó la reacción y se purgó con hidrógeno tres veces y se hidrogenó (1 atm) durante la noche. Se filtró la mezcla por un filtro de membrana de "Disco seco" y se concentró a vacío para proporcionar un aceite naranja (2,56 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,57 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,18 (t, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 2,82 (t, 2H,  $J = 6,9$  Hz).

## Compuesto intermedio 4

## 2-(4-Bromo-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-clorobenzonitrilo



25 A) 5-Cloro-2-(4-metoxi-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo y 5-cloro-2-(4-hidroxi-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo

Se cargó un vial de microondas de 20 ml con 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (1,88 g, 11,4 mmol), 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (2,8 g, 18 mmol),  $\text{N,N}$ -diisopropiletilamina (3,0 ml) y acetonitrilo (5 ml). Se sometió la mezcla a irradiación de microondas a  $200^\circ\text{C}$  durante 3,5 h. Se diluyó la mezcla con cloroformo (50 ml), se lavó con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  acuoso 0,3 M (75 ml), después se extrajo con  $\text{KOH}$  2 M (20 ml x 2). Se secó la capa orgánica que contenía la metoxi-pirimidina ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a un sólido rojo parduzco, que se purificó por columna de gel de sílice ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0-4%) para proporcionar un aceite pardo (0,43 g). Se acidificaron los extractos de  $\text{KOH}$  acuosos combinados con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso 1 M y se extrajo con cloroformo (30 ml x 2), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar la hidroxipirimidina bruta como un sólido pardo (0,84 g).

LC-MS: 287,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

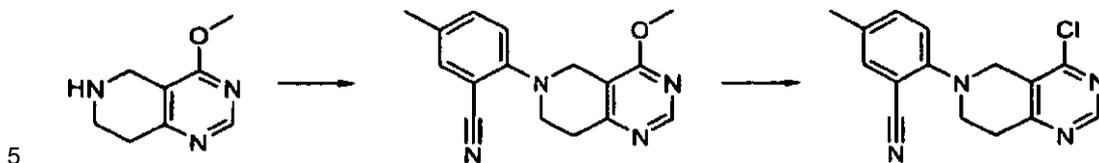
## 35 B) 2-(4-Bromo-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-clorobenzonitrilo

Se añadió  $\text{POBr}_3$  (1,61 g, 5,6 mmol) en pequeñas porciones durante 2 min a una mezcla de 5-cloro-2-(4-hidroxi-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo (0,82 g, 2,8 mmol),  $\text{N,N}$ -dimetilaniolina (0,7 ml) y  $\text{N,N}$ -dimetilformamida (0,02 ml) en acetonitrilo (10 ml) y anisol (10 ml). Se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 2,5 h y la LC-MS mostró que la reacción estaba terminada. Después de enfriar se diluyó la mezcla con cloroformo (20 ml) y se vertió en una mezcla agitada de hielo (50 g),  $\text{KOH}$  al 50% (8 ml) y cloroformo (100 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con cloroformo (25 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice para proporcionar un sólido pardo (0,35 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (s, 1H), 7,61 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 7,52 (dd, 1H,  $J = 8,8; 2,4$  Hz), 7,11 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 4,34 (s, 2H), 3,68 (t, 2H,  $J = 5,6$  Hz), 3,27 (t, 2H,  $J = 5,6$  Hz).

Compuesto intermedio 5

2-(4-Cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo



A) 2-(4-Metoxi-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo

10 Se cargó un matraz de 100 ml con 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (2,78 g, 16 mmol), 2-bromo-5-metilbenzonitrilo (4,18 g, 19,2 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (372 mg, 0,64 mmol), xantfos (529 mg, 0,896 mmol) y terc-butóxido de sodio (2,33 g, 24 mmol), se tapó con un septo y se purgó con nitrógeno. Se añadió tolueno con tubo burbujeador de argón seco (50 ml). Se puso la mezcla heterogénea en un baño de aceite a  $100^\circ\text{C}$  y se calentó bajo argón durante la noche. Después de 14 horas, TLC mostró que la reacción estaba terminada. Se retiró la mezcla del calor, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc/hexano 0-100%) para proporcionar un sólido naranja claro.

B) 2-(4-Cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo

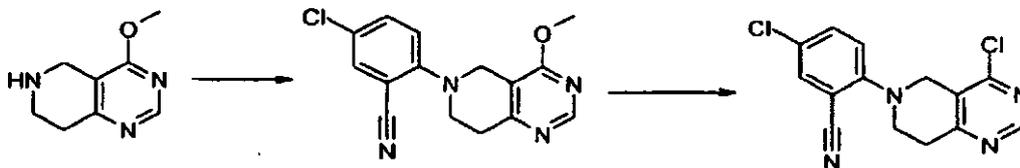
15 Se calentó una mezcla de 2-(4-metoxi-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (4,15 g, 14,1 mmol), N,N-dimetilanilina (0,18 ml, 1,4 mmol), N,N-dimetilformamida (0,21 ml, 2,7 mmol) y acetonitrilo (35 ml) para que se disolviera a  $105^\circ\text{C}$ . Se añadió cloruro de fosforilo (5,3 ml, 56 mmol) gota a gota durante 3 min y se calentó la reacción para hacerla hervir a reflujo a  $110^\circ\text{C}$ . Después de 40 min, se añadió cloruro de fosforilo adicional (5,3 ml, 0,056 mol) gota a gota durante 3 min. Después de otras 20 horas, la RMN de  $^1\text{H}$  mostró que la reacción estaba terminada ca 70 % y se dejó enfriar la mezcla de reacción y se vertió sobre hielo (200 g) y se añadió NaOH ac. al 45% (75 ml). Se extrajo la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc/hexano 0-100%) para proporcionar un aceite pardo que se convirtió en sólido en el congelador.

LC-MS: 285,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,81 (s, 1H), 7,42 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz), 7,34 (dd, 1H,  $J = 8,4; 2,1$  Hz), 7,04 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 4,29 (s, 2H), 3,60 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 3,23 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 2,32 (s, 3H).

Compuesto intermedio 6

5-Cloro-2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo



A) 5-Cloro-2-(4-metoxi-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo

35 Una mezcla de 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (12,88 g, 0,078 mol), 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (40 g, 0,2 mol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (60 ml, 0,4 mol) se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Después de enfriar se diluyó la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml), se lavó con agua, se secó y se concentró para proporcionar un sólido pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 0-50%) para proporcionar un sólido (19,33 g, 78,3%).

B) 5-Cloro-2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo

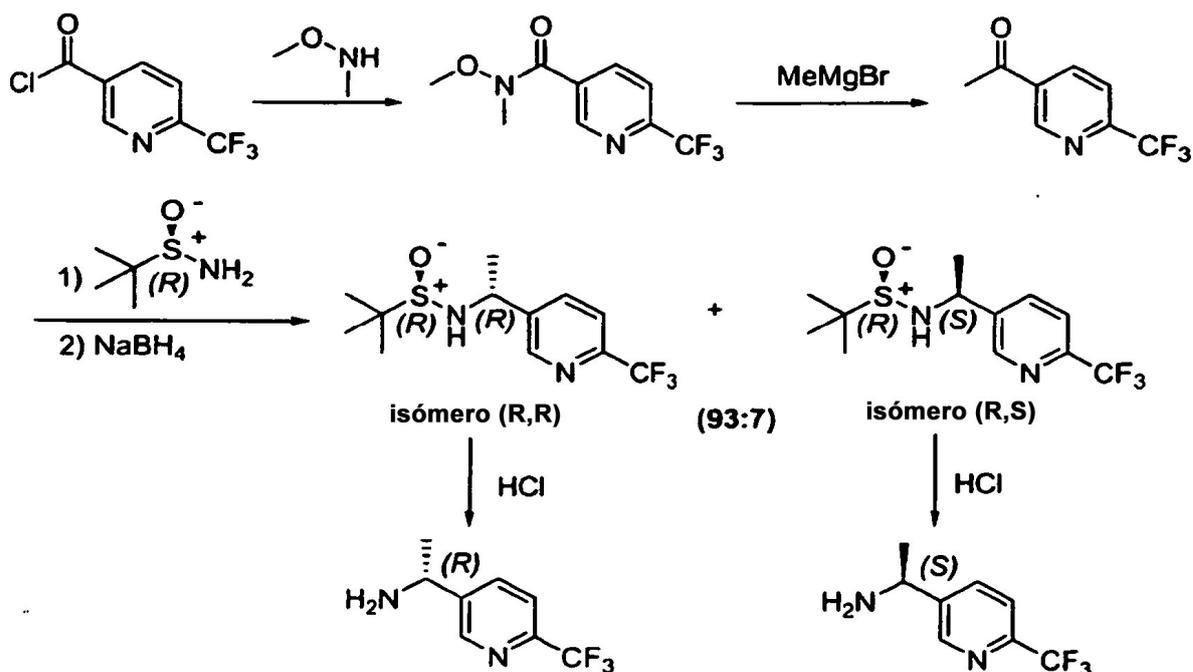
40 Una mezcla de 5-cloro-2-(4-metoxi-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo (4,15 g, 13,1 mmol), N,N-dimetilanilina (0,18 ml, 1,4 mmol), N,N-dimetilformamida (0,21 ml, 2,7 mmol) y acetonitrilo (35 ml) se calentó para que se disolviera a  $105^\circ\text{C}$ . Se añadió cloruro de fosforilo (5,3 ml, 56 mmol) gota a gota durante 3 min y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo a  $110^\circ\text{C}$ . Después de otras 20 horas hirviendo a reflujo, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se vertió sobre hielo (200 g) y después se añadió NaOH al 45% (75 ml). Se extrajo la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 0-100%) para proporcionar un aceite amarillo que se

convirtió en sólido en el congelador.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,83 (s, 1H), 7,59 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 7,50 (dd, 1H,  $J = 8,7; 2,4$  Hz), 7,09 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 4,32 (s, 2 H), 3,66 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 3,25 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz).

Compuestos intermedios 7 y 8

5 (R)-1-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)etanamina y (S)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina



A) N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida

10 A una mezcla agitada de hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (9,47 g, 97,1 mmol) y piridina (18,6 ml, 230 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) se añadió una disolución de cloruro de 6-(trifluorometil)nicotinoilo (18,50 g, 88,28 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 ml) durante 3-5 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche y después se enfrió rápidamente cuidadosamente con 150 ml de disolución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. saturada y agitada durante aproximadamente 1 h. Se diluyó la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y se separó la fase orgánica y se lavó con disolución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se volvió a disolver el residuo en tolueno (aproximadamente 50 ml) y se evaporó de nuevo para separar la piridina por formación de azeótropo. Esto se repitió con tolueno (aproximadamente 50 ml). Se aisló el producto como un aceite incoloro (con una pequeña cantidad de material cristalino) (19,1 g, 92%). LC-MS: 235,4 [ $\text{M}+1$ ]<sup>+</sup>;

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,05 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 8,22 (dd, 1H,  $J = 8,0; 1,6$  Hz), 7,76 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 3,57 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

B) 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanona

20 Se disolvió N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (19,1 g, 81,6 mmol) en tetrahydrofurano (410 ml). El sistema se purgó con  $\text{N}_2$  y después se enfrió a 0 °C. Se añadió 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en tolueno/THF (75:25) (87,4 ml, 122,4 mmol) gota a gota usando un embudo adicional. Al final de la adición la mezcla era turbia blanca ligeramente oscurecida. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora y se enfrió rápidamente cuidadosamente por adición gota a gota de HCl ac. 0,1 M (150 ml) y se diluyó con etil éter (300 ml) y EtOAc (100 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con NaOH ac. 0,1 M (200 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para proporcionar un sólido amarillo claro (15,04 g, 98%).

25 LC-MS: 190,2 [ $\text{M}+1$ ]<sup>+</sup>; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,25 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 8,42 (dd, 1H,  $J = 8,0; 1,6$  Hz), 7,82 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 2,70 (s, 3H).

30 C) (R)-2-metil-N-((R)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)propano-2-sulfonamida y (R)-2-metil-N-((S)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)propano-2-sulfonamida

A una disolución de 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanona (15,0 g, 79,3 mmol) en tetrahidrofurano (450 ml) bajo N<sub>2</sub> se añadió tetraetoxititanio (28,8 ml, 132 mmol). Se añadió después (R)-(+)-2-metilpropano-2-sulfonamida (8,01 g, 66,1 mmol) y se calentó la reacción para hacerla hervir a reflujo durante la noche. Se enfrió la disolución de imina resultante a -45 a -50°C y se trasvasó vía cánula a un matraz que contenía tetrahidroborato de sodio (12,5 g, 330 mmol) y tetrahidrofurano (100 ml) que se enfrió a -45 a -50°C. Se agitó la disolución naranja turbia resultante a -40°C durante 4 h y después se calentó lentamente a ta y se agitó a ta durante 2 días. Después de enfriar a 0°C, se enfrió rápidamente la mezcla de reacción cuidadosamente por adición gota a gota de MeOH (100 ml) seguido por adición gota a gota de agua (40 ml). Se agitó la mezcla durante aproximadamente 20 minutos y después se rotoevaporó a sequedad. Se añadió EtOAc (500 ml) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 1 h y después se añadió salmuera (50 ml) en pequeñas porciones. Se filtró la mezcla por Celite y se lavó la torta de masa filtrante con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavó el líquido filtrado con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado, agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró para proporcionar un sólido ceroso amarillo claro (22,40 g, 96%). La RMN de <sup>1</sup>H del producto bruto indica aproximadamente relación 93:7 de dos diastereómeros. El producto se recrystalizó de EtOAc (150 ml) y se lavó con EtOAc frío (3 x 20 ml) para proporcionar un sólido cristalino blanco (12,22 g, 52,5%) como el isómero (R,R). se concentraron las aguas madres y se purificó por cromatografía de columna por gel de sílice para proporcionar isómero (R,R) adicional (5 g, 21%) y el isómero (R,S) (1,1 g) que se recrystalizó de metilciclohexano para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido. La RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> y DMSO-d<sub>6</sub>) de cada fracción recrystalizada (R, R y R, S) indicó menos de 1% del otro isómero y buenas purezas en todos los casos.

isómero (R,R): LC-MS: 295,4 [M+1]<sup>+</sup>;

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,73 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 8,0; 2,4 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,68 (m, 1H), 3,53 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 1,59 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,25 (s, 9H), RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO): 8,80 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,11 (dd, 1H, J = 8,0; 2,0 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,94 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,57 (p, 1H, J = 7,2 Hz), 1,46 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,13 (s, 9H).

25 isómero (R,S): RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,73 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 8,0; 1,6 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,72 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 1,60 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,23 (s, 9H), RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO): 8,77 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 8,0; 2,0 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,67 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,62 (p, 1H, J = 6,4 Hz), 1,52 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,12 (s, 9H).

D) (R)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina.

30 Se añadió (R)-2-Metil-N-((R)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)propano-2-sulfonamida (12,75 g, 43,32 mmol) a un matraz de 200 ml seguido por adición de 1,4-dioxano (58 ml). Se añadió 6,0 M de HCl acuoso (28,9 ml) y se agitó la reacción a ta durante 1,5 h para asegurar que se había destruido todo el cloruro de sulfínilo. Se evaporó el disolvente y se trató el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y NaOH ac. 1 M (200 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un líquido incoloro claro (8,30 g). Análisis por HPLC quiral (Columna AD-H ChiralPac 250 x 4,6 mm, hexano/PrOH/Et<sub>2</sub>NH: 95/5/0,05): 97,8% de isómero R (10,69 min), 0,63% de isómero S (9,63 min).

LC-MS: 191,2 [M+1]<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,72 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 8,0; 2,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,30 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 1,62 (s, 2H), 1,43 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

E) (S)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina.

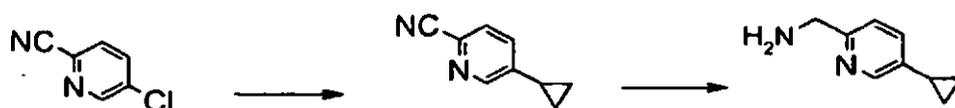
40 A (R)-2-Metil-N-((S)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)propano-2-sulfonamida (355 mg, 1,21 mmol) en un vial de centelleo de 20 ml se añadió 1,4-dioxano (1,6 ml) y 6,0 M de HCl ac. (0,80 ml). Se agitó la reacción a ta durante aproximadamente 2 horas y después se evaporó el dioxano. Se añadió agua (3 ml) y se añadió NaOH ac. 1 M hasta que se alcanzó pH>12. Se extrajo la fase acuosa básica con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para obtener un líquido amarillo pálido claro (123 mg, 54%). Análisis por HPLC quiral (columna AD-H ChiralPac 250 x 4,6 mm, hexano/PrOH/Et<sub>2</sub>NH: 95/5/0,05): 97% de isómero S (9,61 min), no hay pruebas significativas de isómero R a 10,7 min.

LC-MS: 191,2 [M+1]<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,72 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 8,0; 2,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,30 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 1,55 (s, 2H), 1,43 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

50 Compuesto intermedio 9

(5-Ciclopropilpiridin-2-il)metanamina



## A) 2-Ciano-5-ciclopropilpiridina

5 A una mezcla de 5-cloro-2-cianopiridina (1,25 g, 9,02 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,00 g, 11,7 mmol), fosfato de potasio (6,70 g, 31,6 mmol), triciclohexilfosfina (380 mg, 1,4 mmol), tolueno (200 ml) y agua (2 ml) en argón se añadió acetato de paladio (150 mg, 0,68 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche y después se enfrió a ta. Se filtró la mezcla por Celite y se lavó la torta de masa filtrante con EtOAc. Se lavó el líquido filtrado con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc/hexano: 0-50%) para proporcionar un aceite amarillo pálido que se convirtió en sólido mientras estaba en reposo a temperatura ambiente. LC-MS: 145,3 [M+H]<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,49 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 8,0; 2,4 Hz), 1,97 (m, 1H), 1,18 (m, 2H), 0,83 (m, 2H).

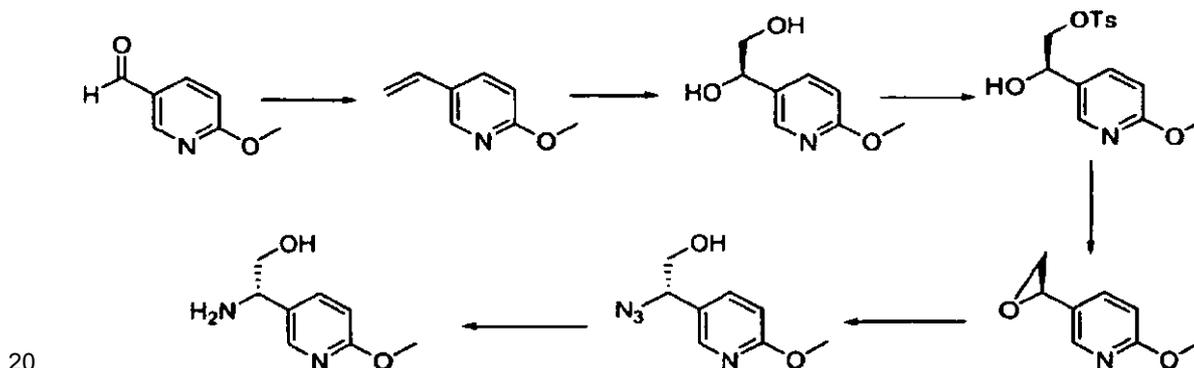
## B) (5-Ciclopropilpiridin-2-il)metanamina

15 A una disolución de 2-ciano-5-ciclopropilpiridina (210 mg, 1,4 mmol) en 20 ml de amoníaco 7,0 M en MeOH se añadió una cucharada pequeña de suspensión de Ni Raney. La mezcla se hidrogenó a 345 kPa (50 psi) durante la noche. Se separó por filtración el catalizador y se concentró el líquido filtrado para proporcionar un aceite oscuro que se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

LC-MS: 149,2 [M+H]<sup>+</sup>

Compuesto intermedio 10

(S)-2-Amino-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol



## A) 2-Metoxi-5-vinilpiridina.

25 Una suspensión de bromuro de trifenilmetilfosfonio (31,2 g, 0,0875 mol) en THF (150 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió n-BuLi 2,5 M (38,0 ml, 0,0948 mol) en hexano durante un periodo de 30 min. Se calentó la reacción a temperatura ambiente para proporcionar una disolución de iluro rojo intenso. A la disolución de iluro, enfriada en hielo, se introdujo 6-metoxinicotinaldehído (10,0 g, 0,0729 mol) en THF (30 ml). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después se calentó la suspensión resultante a 60°C durante 30 minutos y se calentó a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar, se diluyó la reacción con agua (500 ml). Se extrajo el producto en etil éter, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc/hexano 0-40%) para proporcionar un aceite amarillo pálido. LC-MS: 136,0 [M+1]<sup>+</sup>;

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,12 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 17,6; 11,2 Hz), 5,64 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 5,22 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 3,94 (s, 3H).

## B) (R)-1-(6-Metoxipiridin-3-il)etano-1,2-diol.

35 Se cargó un matraz de 500 ml con alcohol terc-butílico (130 ml), agua (130 ml) y AD-mix-β (36,5 g). La agitación a ta produjo dos fases claras; la fase acuosa inferior parece amarilla brillante. Se enfrió la mezcla a 0°C después de lo cual precipitó algo de las sales disueltas. Se añadió 2-metoxi-5-vinilpiridina (3,5 g, 26 mmol) inmediatamente y se agitó vigorosamente la suspensión heterogénea a 0°C durante 6 h. LC-MS indicó terminación de la reacción. Mientras se agitaba la mezcla a 0°C, se añadió sulfito de sodio sólido (39 g) y se dejó que la mezcla se calentara a ta y se agitó durante 1 h. Se añadió EtOAc (250 ml) a la mezcla de reacción y después de separación de las capas, se extrajo además la fase acuosa con EtOAc (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc/hexano 0-100%) para proporcionar el diol como un sólido blanco (2,76 g, 63%). LC-MS: 170,2 [M+1]<sup>+</sup>.

40

## C) 4-Metilbencenosulfonato de (R)-2-hidroxi-2-(6-metoxipiridin-3-il)etilo.

A una disolución agitada de (R)-1-(6-metoxipiridin-3-il)etano-1,2-diol (2,7 g, 0,016 mol) y piridina (10 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 0°C se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (3,6 g, 0,019 mol) en pequeñas porciones. Se calentó lentamente la mezcla a ta y se agitó durante 24 h y después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> ac., salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar un sólido (6,0 g). LC-MS: 324,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## D) (R)-2-Metoxi-5-(oxiran-2-il)piridina.

A una disolución agitada de 4-metilbencenosulfonato de (R)-2-hidroxi-2-(6-metoxipiridin-3-il)etilo en MeOH (150 ml) a 0°C se añadió carbonato de potasio (4,4 g, 0,032 mol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Se filtró la mezcla por Celite y se lavó la torta de masa filtrante con MeOH. Se concentró el líquido filtrado y se trató el residuo con EtOAc (150 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice para proporcionar el expóxido deseado como un aceite incoloro (1,02 g, 42%).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,8; 2,4 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,83 (m, 1H).

## E) (S)-2-Azido-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol.

A una disolución agitada de (R)-2-metoxi-5-(oxiran-2-il)piridina (1,02 g, 6,75 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió azida de sodio (1,8 g, 27 mmol) y perclorato de litio (11 g, 0,10 mol) y se agitó la mezcla a 60°C durante 4 h. TLC indicó terminación de la reacción. Después de enfriar, se filtró la mezcla por Celite y se concentró el líquido filtrado. Se trató el residuo con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO<sub>3</sub> ac., y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc/hexano 0-50%) para proporcionar un aceite amarillo pálido (0,9 g, 69%).

LC-MS: 195,2 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,64 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,75 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 1,90 (a s, 1H).

## F) (S)-2-Amino-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol.

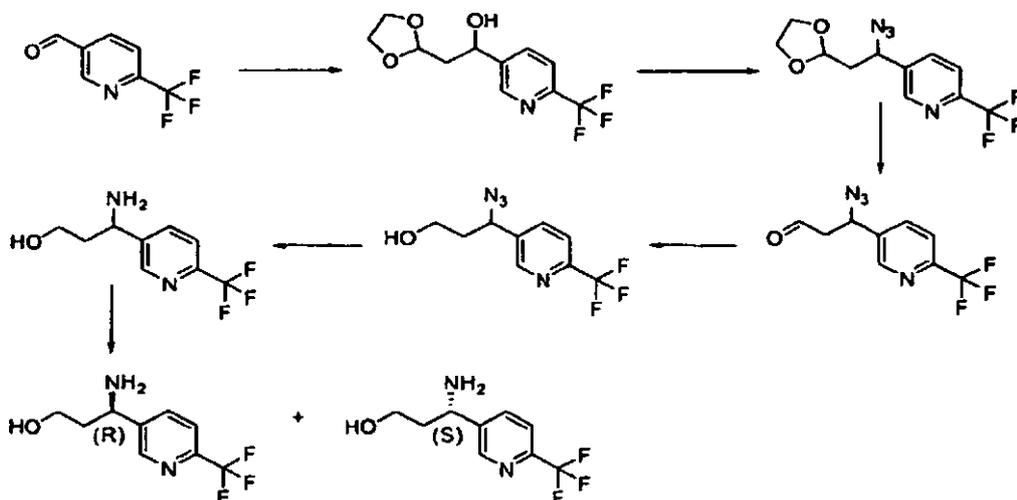
Una mezcla de (S)-2-azido-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol (0,90 g, 4,6 mmol), EtOAc (50 ml) y Pd-C al 10% (100 mg) se agitó bajo H<sub>2</sub> (1 atm) durante 1 h. Se separó por filtración el catalizador y se concentró el líquido filtrado a vacío para proporcionar un aceite espeso (0,78 g, 100%).

LC-MS: 169,2 [M+1]<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,08 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,78 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 3,85-3,80 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,83 (s a, 2H).

Compuestos intermedios 11 y 12

## 35 (R)-3-Amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol y (S)-3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol



## A) 2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanol

5 A una suspensión de 6-(trifluorometil)nicotinaldehído (23,5 g, 0,134 mol) en tetrahidrofurano (500 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió 0,5 M de disolución de bromuro de (1,3-dioxolan-2-ilmetil)-magnesio en tetrahidrofurano (400 ml, 0,20 mol) y se calentó la reacción a temperatura ambiente y después se hizo hervir a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se enfrió rápidamente con agua. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc/hexano 0-50%) para proporcionar un aceite amarillo.

## 10 B) 5-(1-azido-2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(trifluorometil)piridina

Una mezcla de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanol (18,54 g, 0,070 mol) y azida difenilfosfónica (36 ml, 0,17 mol) en tolueno (40 ml) se enfrió a 0°C y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (25 ml, 0,17 mol) neto. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después a 20°C durante la noche. La mezcla se lavó con agua y HCl al 5%. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se concentraron las capas anaranjadas combinadas a vacío y se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc/hexano 0-100%) para proporcionar un aceite incoloro.

## C) 3-azido-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanal

20 Una disolución de 5-(1-azido-2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(trifluorometil)piridina (7,44 g, 25,8 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se trató con HCl ac., al 20% (60 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de terminación de la reacción, se añadió etil éter y se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar un aceite bruto sin purificación adicional.

## D) 3-azido-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol

25 A una disolución agitada del 3-azido-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanal bruto (5,0 g, 20,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C se añadió tetrahidroborato de sodio (1,52 g, 40,1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de terminación de la reacción, se añadió salmuera y se extrajo la mezcla con éter. Se secó la capa orgánica y se concentró para proporcionar un aceite bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar un aceite amarillo pálido.

## E) 3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol

30 Una mezcla de 3-azido-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol (7,29 g, 29,6 mmol), acetato de etilo (320 ml) y Pd-C al 10% (3,2 g) se agitó bajo H<sub>2</sub> (1 atm) durante la noche. Se separó por filtración el catalizador y se concentró el líquido filtrado a vacío para proporcionar el producto del título.

## F) (S)-3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol y (R)-3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol

35 Se resolvió 3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol racémico (1,10 g, 5,00 mmol) por HPLC quiral (condiciones: columna AD-H CHIRALPAK, 20 x 250 mm, hexano/EtOH [88:12] a 20 ml/min, UV a 230 nm) para proporcionar (S)-3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol y (R)-3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol. HPLC quiral analítica: Columna AD-H CHIRALPAK, 250 x 4,6 mm, hexano/EtOH [90:10] a 1,0 ml/min, UV a 230 nm; tiempo de retención para isómero (S): 18,68 min (>99% ee); tiempo de retención para isómero (R): 23,56 min (>99% ee).

## Compuesto intermedio 13

## 40 (2-Metilpirimidin-5-il)metanamina



## A) 2-Metilpirimidina-5-carbaldehído

45 A una suspensión agitada de hidrocloreto de acetamida (19,4 g, 0,20 mol) y sal de vinamidinio (48,91 g, 0,183 mol) en acetonitrilo (240 ml) se añadió una disolución de NaOH al 40% en peso en agua (27,4 g, 0,274 mol) durante un periodo de 30 minutos. Después de que fuera completa la adición, se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío.

Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 0-100%) para proporcionar un sólido blanco.

B) (2-Metilpirimidin-5-il)metanol

5 Una disolución de 2-metilpirimidin-5-carbaldehído (6,48 g, 53,1 mmol) en metanol (320 ml) se enfrió a 0°C y se trató con tetrahidrobórato de sodio (2,9 g, 77 mmol). Después de 30 min, la reacción se trató con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml x 15). Se combinaron las capas orgánicas y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar un sólido blanco.

C) 5-(Azidometil)-2-metilpirimidina

10 Una disolución de (2-metilpirimidin-5-il)metanol (0,82 g, 6,6 mmol) en tolueno (30 ml) y cloruro de metileno (40 ml) a 0°C se trató con azida difenilfosfónica (2,8 ml, 13 mmol) seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,0 ml, 13 mmol) y se agitó a 0°C durante 2 h. Después de que se agitara más a ta durante 16 h, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y cloruro de metileno (50 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera, se secó (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice para proporcionar un aceite incoloro.

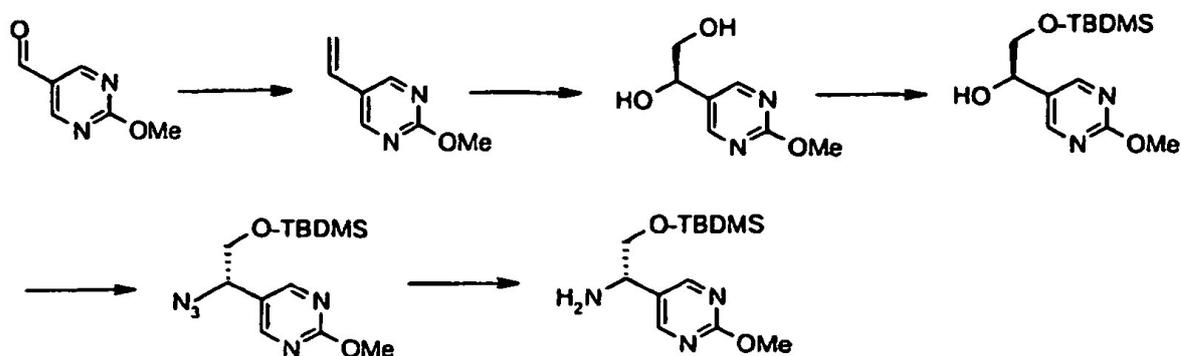
15 D) (2-Metilpirimidin-5-il)metanamina

Una mezcla de 5-(azidometil)-2-metilpirimidina (2,0, 13,4 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y Pd-C al 10% (4,0 g) se agitó bajo H<sub>2</sub> (1 atm) durante 1,5 h. Se separó por filtración el catalizador y se concentró el líquido filtrado a vacío para proporcionar un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,67 (s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,66 (s, 3H).

20 Compuesto intermedio 14

(S)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(2-metoxipirimidin-5-il)etanamina



A) 2-Metoxipirimidin-5-carbaldehído

25 A una suspensión agitada de hemisulfato de O-metilisourea (1,08 g, 4,13 mmol), sal de vinamidinio (3,00 g, 8,26 mmol), acetato de 1-metiletilo (16,0 ml, 137 mmol) se añadió una disolución de bicarbonato de potasio (1,17 g, 11,6 mmol) en agua (5,0 ml) durante un periodo de 10 minutos. Después de terminación de la adición se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 40 horas. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,11 (s, 3 H), 8,97 (s, 2 H), 10,00 (s, 1 H).

30 B) 2-Metoxi-5-vinilpirimidina

35 Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (24,8 g, 69,4 mmol) en THF (150 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió 2,5 M de n-butilitio en hexano (28 ml, 70 mmol) durante un periodo de 12 min. Se calentó la reacción a temperatura ambiente para proporcionar una disolución de iluro roja intensa. A la disolución de iluro, enfriada en hielo, se introdujo 2-metoxipirimidin-5-carbaldehído (8 g, 65,6 mmol) en THF (50 ml). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se calentó la suspensión resultante a 60°C durante 30 minutos y después se calentó a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 0-30%) para proporcionar compuesto del título.

40

C) (*R*)-1-(2-Metoxipirimidin-5-il)etano-1,2-diol

Se cargó un matraz de 100 ml con alcohol terc-butílico (39 ml), agua (39 ml) y AD-mix- $\beta$  (11,0 g). La agitación a temperatura ambiente produjo dos fases claras; la fase acuosa inferior parece amarilla brillante. Se enfrió la mezcla a 0°C después de lo cual precipitó algo de las sales disueltas. Se añadió 2-metoxi-5-vinilpirimidina (1,07 g, 7,86 mmol) inmediatamente y se agitó vigorosamente la suspensión heterogénea a -20°C durante la noche. TLC indicó terminación de la reacción. Mientras se agitaba la mezcla a 0°C, se añadió sulfito de sodio sólido (12 g, 94 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a ta y se agitó durante 1 hora. Se añadió EtOAc (100 ml) a la mezcla de reacción y después de separación de las capas, se extrajo además la fase acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc/hexano: 50-100%) para proporcionar el diol como un sólido blanco.

D) (*R*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(2-metoxipirimidin-5-il)etanol

Una mezcla de (*R*)-1-(2-metoxipirimidin-5-il)etano-1,2-diol (3,46 g, 20,3 mmol) e imidazol (3,08 g, 44,7 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml). Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (3,48 g, 22,4 mmol) disuelto en cloruro de metileno (40 ml). Se agitó la reacción durante 30 minutos a 0°C y después se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con agua (200 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 0-50%) para proporcionar un aceite incoloro.

E) (*S*)-5-(1-Azido-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-2-metoxipirimidina

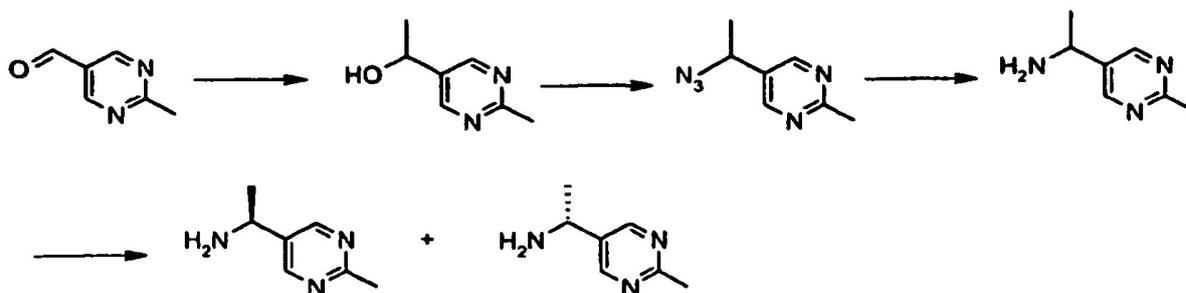
Se disolvió una mezcla de (*R*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-metoxipirimidin-5-il)etanol (4,4 g, 15 mmol) y azida difenilfosfónica (16,7 ml, 77,3 mmol) en tolueno (53 ml). Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno neto (11,8 ml, 77,3 mmol). Se agitó la reacción durante 30 minutos a 0°C y después se hizo reaccionar a 60°C durante la noche. Se lavó la mezcla con agua (50 ml) y HCl al 5% (50 ml). La capa orgánica se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 0-25%) para proporcionar un aceite incoloro.

F) (*S*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(2-metoxipirimidin-5-il)etanamina

Una mezcla de (*S*)-5-(1-azido-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-2-metoxipirimidina (11,7 g, 37,7 mmol) en acetato de etilo (300 ml) y Pd-C al 10% (70 mg) se agitó bajo H<sub>2</sub> (1 atm) durante la noche. Se separó por filtración el catalizador y se concentró el líquido filtrado para proporcionar un aceite ligero. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0-50%) para proporcionar un aceite incoloro.

## 30 Compuestos intermedios 15 y 16

(*S*)-1-(2-Metilpirimidin-5-il)etanamina y (*R*)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina



## A) 2-metilpirimidin-5-carbaldehído

A una suspensión agitada de hidrocloreuro de acetamidina (19,4 g, 0,20 mol) y sal de vinamidinio (48,91 g, 0,183 mol) en acetonitrilo (240 ml) se añadió una disolución de NaOH al 40% en peso en agua (27,4 g, 0,274 mol) durante un periodo de 30 minutos. Después de que terminara la adición, se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 0-100%) para proporcionar un sólido blanco.

## 40 B) 1-(2-metilpirimidin-5-il)etanol

A una disolución agitada de 2-metilpirimidin-5-carbaldehído (5,00 g, 38,9 mmol) en tetrahidrofurano (85 ml) se añadieron lentamente 33 ml de disolución de bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tetrahidrofurano a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después se enfrió rápidamente con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se

purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 0-100%) para proporcionar un aceite incoloro.

C) 5-(1-azidoetil)-2-metilpirimidina

- 5 A una mezcla agitada de 1-(2-metilpirimidin-5-il)etanol (2,48 g, 17 mmol) y azida difenilfosfónica (9,3 ml, 41 mmol) en tolueno (54,5 ml) a 0°C se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno neto (6,2 ml, 41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2). Se concentró la capa anaranjada a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 0-100%) para proporcionar un aceite incoloro.

D) 1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina

- 10 Una mezcla de 5-(1-azidoetil)-2-metilpirimidina (2,20 g, 12,8 mmol), acetato de etilo (170 ml) y paladio sobre carbono al 10% (1,32 g) se agitó bajo hidrógeno (1 atm) durante la noche. Se filtró la mezcla y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (MeOH/EtOAc 0-50% con Et<sub>3</sub>N al 10%) para proporcionar un aceite incoloro.

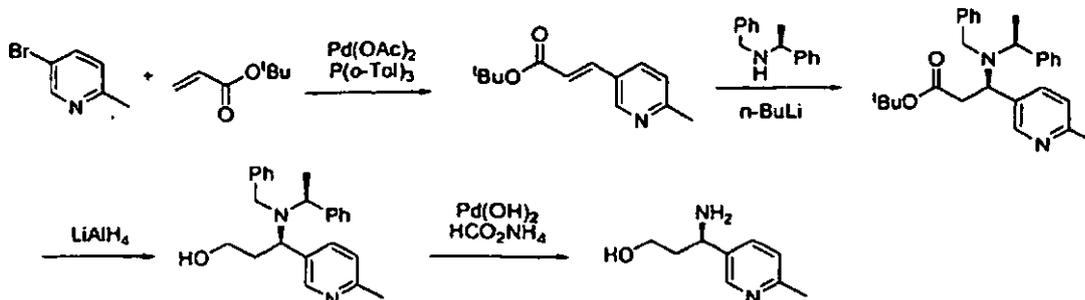
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,71 (s, 2 H), 4,12 (c, 1H, J = 6,6 Hz), 2,67 (s, 3 H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

E) (S)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina y (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina

- 15 Se resolvió 1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina racémica (2,78 g, 20,3 mmol) por HPLC quiral (preparación de la muestra: se disolvió la muestra en 4 ml de EtOH (calentado) y se añadieron 8 ml de hexano). Condiciones HPLC: columna AD-H CHIRALPAK a 0°C [baño de hielo], 20 x 250 mm, hexano/EtOH/Et<sub>2</sub>NH [85:15:0,03] a 20 ml/min, Detección UV a 230 nm para proporcionar (S)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (1,19 g, >99% ee) y (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (1,16 g, >99% ee).

- 20 Compuesto intermedio 17

(R)-3-Amino-3-(6-metilpiridin-3-il)propan-1-ol



A) 3-(6-metilpiridin-3-il)acrilato de (E)-terc-butilo

- 25 A una disolución de 5-bromo-2-metilpiridina (5 g, 29,06 mmol) en NMP (60 ml), se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,325 g, 1,45 mmol) y P(o-tol)<sub>3</sub> (0,883 g, 2,9 mmol). Con posterioridad, una disolución de acrilato de terc-butilo (13,02 g, 101,7 mmol) en Et<sub>3</sub>N (16,1 ml, 116,2 mmol) se añadió bajo N<sub>2</sub> a la mezcla anterior y se agitó a 90°C. Después de 16 h, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío para proporcionar un residuo. La purificación del residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, malla 100-200, Et<sub>2</sub>O/éter pet 1:9) proporcionó el compuesto del título. MS: 220 [M+H]<sup>+</sup>;

- 30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,6 (s, 1 H), 7,7 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,5 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 7,1 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,4 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 2,6 (s, 3 H) y 1,5 (s, 9 H).

B) 3-(bencil((S)-1-feniletil)amino)-3-(6-metilpiridin-3-il)propanoato de (R)-terc-butilo

- 35 A una disolución de (S)-N-bencil-1-feniletanamina (3,64 g, 17,26 mmol) en THF (40 ml) a -70°C, se añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M, 14,7 mmol) durante un periodo de 30 min y se agitó más. Después de 1 h, se añadió lentamente una disolución de 3-(6-metilpiridin-3-il)acrilato de (E)-terc-butilo (2,7 g, 12,3 mmol) en THF a la mezcla anterior y se agitó más. Después de 2 h, se añadió NH<sub>4</sub>Cl sat. a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3 x). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío para proporcionar un residuo. La purificación del residuo por cromatografía de columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutro, Et<sub>2</sub>O/éter pet 5:95) proporcionó el compuesto del título.

MS: 431,6 [M+H]<sup>+</sup>;

- 40 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,5 (dd, J = 2 Hz, 1 H) 7,2-8,7 (m, 13 H), 6,4 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 3,96 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,9 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,6 (s, 2 H), 2,4-2,6 (m, 5 H), 1,6 (s, 2 H) y 1,2 (s, 9H).

## C) (R)-3-(bencil((S)-1 -feniletil)amino)-3-(6-metilpiridin-3-il)propan-1-ol

5 A una disolución de  $\text{LiAlH}_4$  (1,24 g, 32,79 mmol) en THF (80 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió gota a gota una disolución de 3-(bencil((S)-1-feniletil)amino)-3-(6-metilpiridin-3-il)propanoato de (R)-terc-butilo (4,7 g, 10,93 mmol) en THF y se calentó a  $75^\circ\text{C}$ . Después de 4 h, se enfrió la mezcla de reacción rápidamente con EtOAc y se filtró. Se lavó el líquido filtrado con EtOAc en exceso y se secó bajo alto vacío para proporcionar un residuo. La purificación del residuo por cromatografía de columna ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutro,  $\text{Et}_2\text{O}$ /éter pet. 15:85) proporcionó el compuesto del título.

MS: 361,5 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ );

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,2-8,5 (m, 13 H), 4,0-4,1 (m, 2 H), 3,4-3,6 (m, 3 H), 3,3-3,4 (m, 1H), 2,6-2,7 (m, 3 H), 2,0-2,2 (m, 3 H) y 1,1 (d,  $J=5,6$  Hz, 3 H).

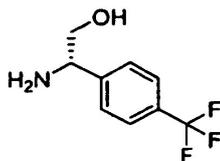
## 10 D) (R)-3-amino-3-(6-metilpiridin-3-il)propan-1-ol

15 A una disolución de (R)-3-(bencil((S)-1 -feniletil)amino)-3-(6-metilpiridin-3-il)propan-1-ol (2,1 g, 5,83 mmol) en HPLC MeOH (40 ml), se añadió AcOH (0,34 ml, 5,8 mmol),  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (0,42 g) y  $\text{HCOONH}_4$  (1,8 g, 29,16 mmol) y se calentó para hacerlo hervir a reflujo. Después de 1 h, se filtró la mezcla de reacción por una almohadilla de Celite y se concentró el líquido filtrado a vacío para proporcionar un residuo. La purificación del residuo por cromatografía de columna ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutro,  $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:20:80) proporcionó el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,2-8,4 (m, 3 H), 4,2 (t,  $J=3,6$  Hz, 1 H), 3,8 (t,  $J=5,1$  Hz, 2 H), 2,6 (s, 3 H), 2,2 (a, 3 H) y 1,7-1,8 (m, 2 H).

Compuesto intermedio 18

(S)-2-Amino-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanol

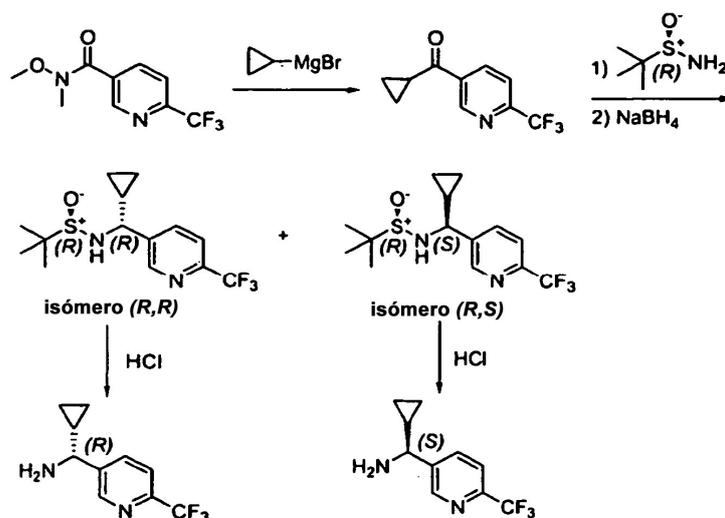


20 Se añadió tetrahidroaluminato de litio (0,62 g, 0,016 mol) lentamente, en pequeñas porciones, a una mezcla enfriada con hielo de 4-(trifluorometil)-L-fenilglicina (1,8 g, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml). Se calentó lentamente la mezcla a ta durante un periodo de 1 h y después se calentó para hacerla hervir a reflujo durante la noche. La disolución se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se enfrió rápidamente con disolución acuosa de NaOH 2,0 M. Se separó por filtración el precipitado y se lavó la torta de masa filtrante con THF. Se concentró el líquido filtrado y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a vacío para proporcionar un sólido amarillo pálido (0,9 g, 59%). LC-MS: 206,2  $[\text{M}+1]^+$ .

Compuestos intermedios 19 y 20

(R)-Ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina y (S)-ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina

30



A) Ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona.

A una disolución agitada de N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (1,00 g, 4,27 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C se añadió 0,5 M de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano (20 ml, 0,01 mol) gota a gota durante 15 minutos. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos después a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la reacción rápidamente con HCl 1 N. Se retiró el disolvente y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano 0-60%) para obtener un sólido amarillo pálido.

B) (R)-N-((R)-Ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (R)-N-((S)-ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

A una disolución agitada de Ti(OEt)<sub>4</sub> (1,1 ml, 5,5 mmol) y ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (0,84 g, 3,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) bajo N<sub>2</sub> se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,57 g, 4,7 mmol). Se calentó la mezcla a 70°C y se calentó durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y después a -78°C y se trasvasó mediante una cánula lentamente a una disolución a -78°C de tetrahidroborato de sodio (0,49 g, 13 mmol) en 20 ml de THF. Se calentó lentamente la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche y después se enfrió rápidamente con metanol. Se filtró la disolución por Celite y se lavó la torta de masa filtrante con acetato de etilo. Se lavó el líquido filtrado con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La RMN mostró aproximadamente 10% de isómero S en el material bruto (0,77 g, 62%). Se separaron los diastereómeros por columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano 0-80%). El isómero R,R (principal) es menos polar, mientras el isómero R,S es más polar.

C) (R)-Ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina.

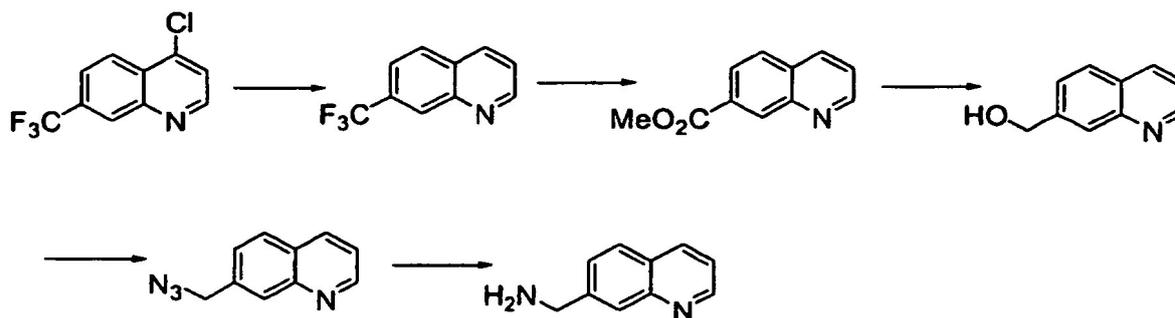
Se combinaron (R)-N-((R)-Ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,245 g, 0,000765 mol), etanol (2,7 g, 0,059 mol) y 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2,7 ml, 0,011 mol) y se agitó durante la noche. Se concentró la reacción hasta aceite y después se redisolvió y se lavó con etanol durante 3 veces y se concentró. Se secó el residuo en alto vacío durante la noche para obtener el compuesto del título.

D) (S)-Ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina.

Se combinaron (S)-N-((R)-ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,245 g, 0,000765 mol), etanol (2,7 g, 0,059 mol) y 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2,7 ml, 0,011 mol) y se agitó durante 30 minutos. Se dejó con agitación la mezcla durante la noche. Se retiró el disolvente y se disolvió el residuo en etanol. Después de lavar con etanol durante 3 veces, se concentró la mezcla y se secó bajo el residuo en alto vacío durante la noche para obtener el compuesto del título.

Compuesto intermedio 21

Quinolin-7-ilmetanamina



## A) 7-(Trifluorometil)quinolina

Se hidrogenó 4-cloro-7-(trifluorometil)quinolina (9,35 g, 0,0404 mol) en presencia de paladio sobre carbono al 5% (4 g) en metanol (180 ml) en presencia de trietilamina (6 ml). Se agitó la disolución durante 3,5 horas y después se filtró por Celite. Se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida y se trató el residuo con acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (2 x 75 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida a un sólido amarillo.

## B) Quinolin-7-carboxilato de metilo

Se disolvió 7-(trifluorometil)quinolina (1 g, 5 mmol) en óleo al 80% (80:20, ácido sulfúrico:agua, 50 ml) y la mezcla se calentó a 150°C durante la noche. La disolución se enfrió a 0°C y se añadió metanol (50 ml) lentamente y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante la noche. Después de enfriar, se concentró la mezcla bajo presión reducida a un aceite y se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

## C) quinolin-7-ilmetanol

Se disolvió quinolin-7-carboxilato de metilo (5 g, 0,01 mol) en tetrahidrofurano (40 ml) a -20°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió REDAL al 60 % (60:40, Red-Al(R):tolueno, 6,53 ml, 0,0201 mol) y dejó con agitación a -20°C durante 4 horas. Después de calentar a temperatura ambiente, se enfrió la reacción rápidamente lentamente con agua, se concentró bajo presión reducida, se repartió entre EtOAc y agua y se filtró por Celite. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

## D) 7-(Azidometil)quinolina

Una mezcla de quinolin-7-ilmetanol (1,2 g, 7,2 mmol) y azida difenilfosfónica (3,8 ml, 17 mmol) se disolvió en tolueno (20 ml) y cloruro de metileno (6 ml). Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno neto (2,6 ml, 17 mmol). Se agitó la reacción durante 30 minutos a 0°C y después se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2). La capa orgánica se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 0-100%) para proporcionar un aceite incoloro.

## E) Quinolin-7-ilmetanamina

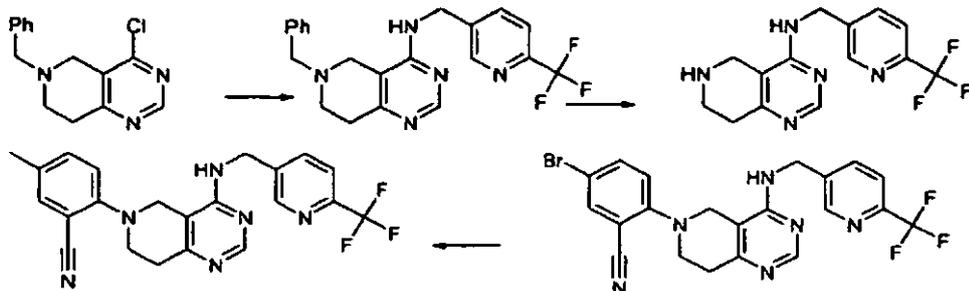
Se hidrogenó 7-(azidometil)quinolina (1,1 g, 5,7 mmol) (1 atm) en presencia de Níquel Raney (1,5 g, 26 mmol) en metanol (30 ml) hasta terminación de la reacción. Se separó por filtración el catalizador y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida a un aceite amarillo que se disolvió en EtOAc (32 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (3 x 32 ml). Se ajustaron las fases acuosas ácidas combinadas a pH ~ 10 con disolución de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 35 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanco (0,89 g, 94%).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,83 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,3; 4,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H).

Métodos representativos

Método A (Compuesto 1)

5-Metil-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo



A) 6-Bencil-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4- amina

5 Se cargó cada uno de dos viales de microondas de 20 ml con media porción de 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (5,62 g, 21,6 mmol), (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina (5,0 g, 28 mmol), N,N-diisopropiletilamina (7,6 ml, 44 mmol) y acetonitrilo (10 ml) y se sometió la mezcla a una irradiación de microondas a 200°C durante 3,5 h. El análisis LC-MS mostró que la reacción estaba terminada para las dos muestras. Las muestras se combinaron y se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) y 0,5 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 4; 120 ml). La capa orgánica se extrajo con HCl 2 M (60 ml, 30 ml). Se alcalinizaron los extractos ácidos combinados con KOH al 50% (25 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite pardo ligero, que se absorbió sobre sílice (40 g) y se purificó por columna (120 g gel de sílice, 0-7,5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar una espuma amarilla pálida (7,42 g, 86%).

LC-MS: 400,4 [M+H]<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,67 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,45 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, J = 8,0; 1,8 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,39-7,27 (m, 5H), 4,79 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,90-2,80 (m, 4H).

B) N-((6-(Trifluorometil)piridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

20 Una mezcla de 6-bencil-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (7,41 g, 18,6 mmol), metanol (300 ml) y paladio sobre carbón al 10% (1,0 g) se evacuó y se purgó con hidrógeno 3 veces, después se hidrogenó (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtró la mezcla por una almohadilla de Celite y se lavó la torta de masa filtrante con MeOH. Se concentró el líquido filtrado a vacío para proporcionar una espuma amarilla pálida (4,8 g). LC-MS: 310,4 [M+H]<sup>+</sup>

C) 5-Bromo-2-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo

25 Una mezcla de N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (1,0 g, 3,2 mmol), 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (0,97 g, 4,8 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,7 ml, 9,7 mmol) y acetonitrilo (10 ml) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 2 h. Se añadió más 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1,0 g) y se sometió la mezcla a irradiación de microondas a 180°C durante otras 2 h. Después se añadió 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo adicional (1,0 g) y se sometió la mezcla de reacción a irradiación de microondas a 180°C durante unas 2 h adicionales. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml) y se lavó con disolución ac., de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc al 100%) para proporcionar un sólido amarillo pálido (0,90 g, 57%).

LC-MS: 491,1 [M+H]<sup>+</sup>

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,76 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 8,8; 2,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,76 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,08 (s, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 5,6 Hz).

D) 5-Metil-2-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo

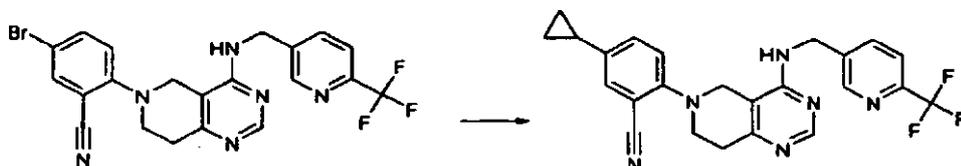
40 A una mezcla de 5-bromo-2-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo (120 mg, 0,24 mmol), ácido metilborónico (19 mg, 0,32 mmol), fosfato de potasio (182 mg, 0,86 mmol), triclorhexilfosfina (6,9 mg, 0,024 mmol), tolueno (5 ml) y agua (0,5 ml) bajo argón se añadió acetato de paladio (2,8 mg, 0,012 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 20 h y después se enfrió a ta. Se filtró la mezcla y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC semi-preparativa para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido (75 mg, 71%).

LC-MS: 425,1 [M+H]<sup>+</sup>

45 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,75 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 8,4; 1,6 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,75 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,04 (s, 2H), 3,50 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,29 (s, 3H).

## Método B (Compuesto 3)

5-Ciclopropil-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo



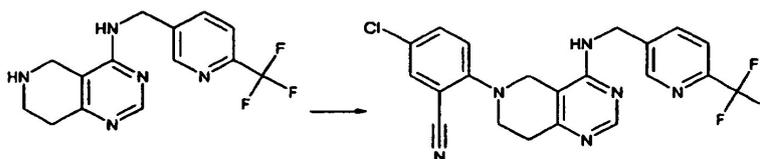
A una mezcla de 5-bromo-2-{4-[(6-trifluorometil)piridin-3-il]metilamino}-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H-il)benzonitrilo (13 mg, 0,026 mmol), ácido ciclopropilborónico (3,0 mg, 0,034 mmol), fosfato de potasio (20 mg, 0,093 mmol), triciclohexilfosfina (2,5 mg, 0,0090 mmol), tolueno (2,0 ml) y agua (0,04 ml) bajo argón se añadió acetato de paladio (1,0 mg, 0,0044 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 h y después se enfrió a ta. Se añadió agua (10 ml) y EtOAc (100 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC semi-preparativa para proporcionar un sólido blanco (7 mg, 58%).

LC-MS: 451,0 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,75 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,61 (t, 1 H, J = 5,6 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz), 7,22 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 4,75 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,03 (s, 2H), 3,49 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 1,94 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

## Método C (Compuesto 4)

5-Cloro-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d] pirimidin-6-il}-benzonitrilo



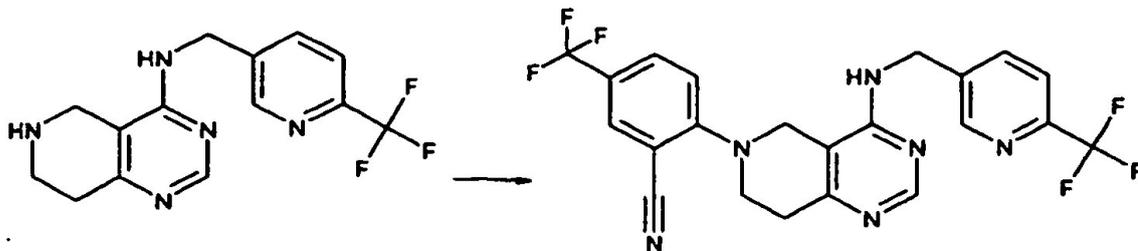
Se cargó un vial de microondas de 2 ml con N-[(6-trifluorometil)piridin-3-il]metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,16 mmol), 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (150 mg, 0,97 mmol), acetonitrilo (0,4 ml) y N,N-diisopropiletilamina (84 μl, 0,48 mmol). Se sometió la mezcla a una irradiación de microondas a 200°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con cloroformo (7 ml) y se lavó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 M (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice para proporcionar un sólido amarillo pálido (32 mg).

LC-MS: 445,3 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,76 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, J = 8,0; 1,6 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,8; 2,8 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,76 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,09 (s, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 5,6 Hz).

## Método D (Compuesto 5)

5-Trifluorometil-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo



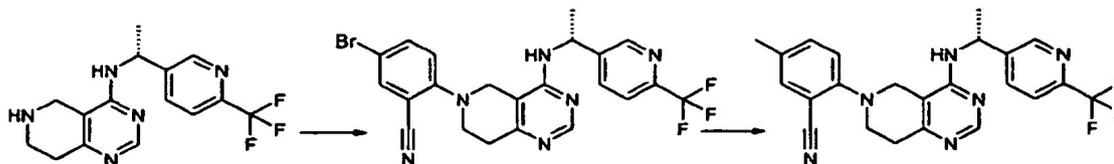
Se cargó un vial de microondas de 2 ml con N-[(6-trifluorometil)piridin-3-il]metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol), 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (150 mg, 0,78 mmol), acetonitrilo (0,4 ml) y N,N-diisopropiletilamina (68 μl, 0,39 mmol). Se sometió la mezcla a irradiación de microondas a 200°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con cloroformo (7 ml) y se lavó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 M (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice para proporcionar un sólido pardo pálido.

LC-MS: 479,3 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,72 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 8,8; 2,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,86 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,02 (t, 2H, J = 5,6 Hz).

5 Método E (Compuesto 7)

5-Metil-2-{4-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo



A) (R)-5-Bromo-2-(4-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoniitrilo

10 Una mezcla de (R)-N-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 0,93 mmol), 5-bromo-2-fluorobenzoniitrilo (560 mg, 2,8 mmol), N,N-diisopropiletilamina (480 μl, 2,8 mmol) y acetonitrilo (4 ml) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 2 h. Se añadió más 5-bromo-2-fluorobenzoniitrilo (500 mg) y se sometió la mezcla a irradiación de microondas a 180°C durante otras 2 h. Se añadió 5-bromo-2-fluorobenzoniitrilo adicional (500 mg) y se sometió la mezcla a irradiación de microondas a 180°C durante unas 2 h adicionales. LC-MS indicó que la amina se había consumido casi completamente. Después de enfriar se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc al 100%) para proporcionar un sólido amarillo pálido (255 mg, 54%).

LC-MS: 505,0 [M+H]<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,82 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07-8,04 (m, 2 H), 7,89 (dd, 1H, J = 8,8; 2,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,50 (m, 1H), 4,17 y 4,07 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,56 (m, 2 H), 2,86 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 1,58 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

B) (R)-5-Metil-2-(4-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoniitrilo

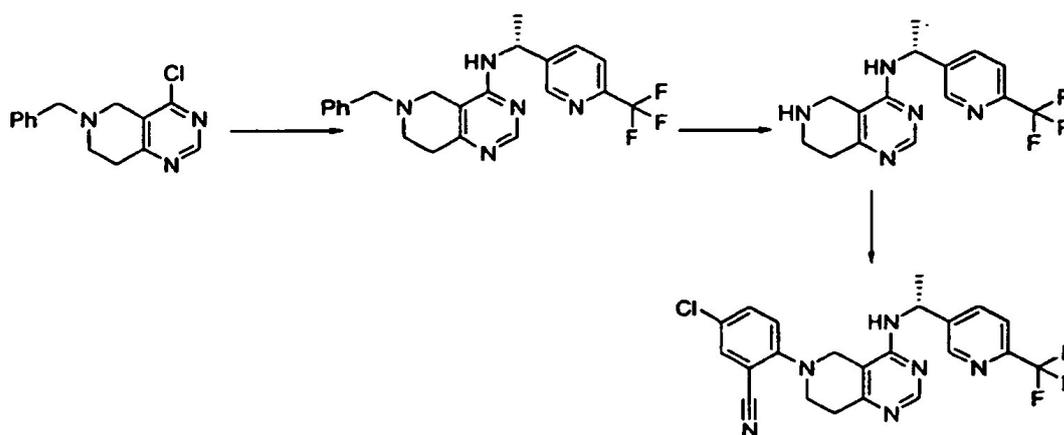
25 A una mezcla de (R)-5-bromo-2-(4-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoniitrilo (240 mg, 0,48 mmol), ácido metilborónico (37,0 mg, 0,619 mmol), fosfato de potasio (354 mg, 1,67 mmol), triciclohexilfosfina (25 mg, 0,089 mmol), tolueno (10 ml) y agua (0,6 ml) bajo argón se añadió acetato de paladio (10 mg, 0,04 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 h y después se enfrió a ta. Se filtró la mezcla y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC semi-preparativa para proporcionar un sólido amarillo claro (145 mg, 69%).

LC-MS: 439,2 [M+H]<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,81 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,24 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, J = 8,0; 2,0 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,4; 1,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,50 (m, 1H), 4,13 y 4,03 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,48 (m, 2 H), 2,84 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,58 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

Método F (Compuesto 8)

(R)-5-Cloro-2-(4-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoniitrilo



A) (R)-6-Bencil-N-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

Se dividió uniformemente 6-Bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (5,00 g, 19,2 mmol), (R)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina (4,76 g, 25,0 mmol), N,N-diisopropiletilamina (6,71 ml, 38,5 mmol) y acetonitrilo (15 ml) entre dos viales de microondas de 20 ml. Se sometieron las reacciones a irradiación de microondas a 200°C durante 3,5 h. Se mezclaron las dos reacciones entre sí y se separó por evaporación el acetonitrilo. Se volvió a disolver el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) y se lavó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M (2 x 50 ml). Se extrajo el producto con HCl 1 M (2 x 50 ml). Se alcalizaron los extractos acuosos a pH 14 y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para producir un sólido amarillo a naranja (7,21 g). Se lavó el producto bruto con éter (25 ml) mediante agitación de los sólidos durante aproximadamente 30 minutos. Se filtraron los sólidos del éter y se lavó con éter (2x5 ml) para obtener un polvo amarillo pálido (3,55 g, rendimiento del 45%). Se absorbió el líquido filtrado de éter sobre sílice y se purificó por columna con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-10%) para proporcionar más producto (2,38 g, rendimiento del 30%; rendimiento combinado del 75%).

LC-MS: 414,5 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,72 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,37 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,4; 1,6 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,42-7,28 (m, 5H), 5,47 (m, 1H), 4,43 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 3,79 y 3,75 (AB, 2 H, J = 13,2 Hz), 3,37 (t, 2 H, J = 14,8 Hz), 2,88-2,76 (m, 4H), 1,62 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

B) (R)-N-(1-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

Una mezcla de (R)-6-bencil-N-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (3,55 g, 8,59 mmol), paladio sobre carbón al 10% (740 mg) y metanol (60 ml) se agitó bajo hidrógeno (1 atm) durante 15 h. Se separó por filtración el catalizador por Celite y se lavó la torta de masa filtrante con MeOH (3 x 30 ml). Se concentró el líquido filtrado para obtener una espuma blanca ligeramente oscurecida (2,74 g, rendimiento del 98%).

LC-MS: 324,5 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,74 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,37 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, J = 8,0; 1,6 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,48 (m, 1H), 4,55 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 3,74 (s, 2 H), 3,17 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,75 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 1,64 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

C) (R)-5-Cloro-2-(4-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo

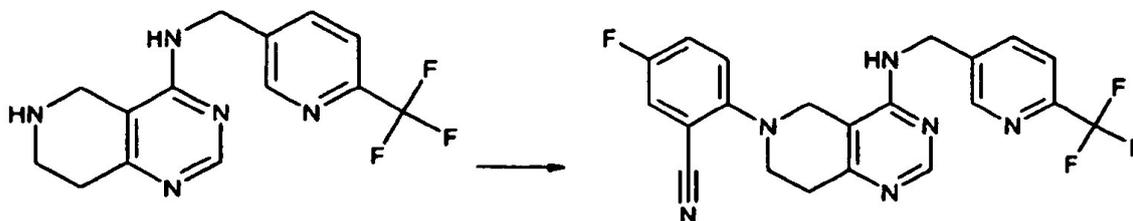
Una mezcla de (R)-N-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 1,55 mmol), 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (360 mg, 2,3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (540 μl, 3,1 mmol) y acetonitrilo (3,0 ml) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 2 h. Después se añadió más 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (360 mg) y se sometió la mezcla a irradiación de microondas a 180°C durante otras 2 h. Después de eso se añadió un 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo adicional (360 mg) y se sometió la mezcla a irradiación de microondas a 180°C durante unas 2 h adicionales. Después de enfriar se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc/hexano 0-100%) y se lavó el sólido obtenido con éter para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido (370 mg, 51%).

LC-MS: 459,1 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,82 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,25 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, J = 8,0; 2,0 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 8,8; 2,4 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,50 (m, 1H), 4,18 y 4,08 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,57 (m, 2 H), 2,86 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 1,58 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

## Método G (Compuesto 9)

5-Fluoro-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo



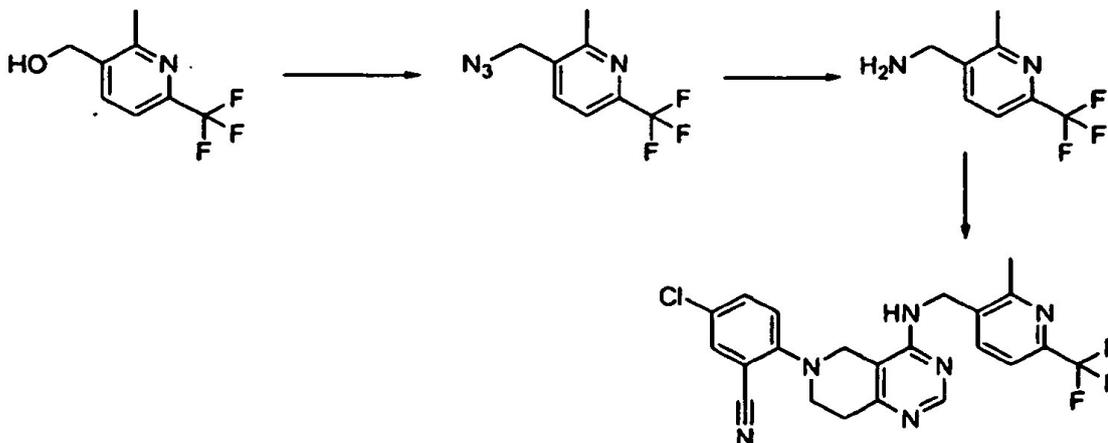
5 Se cargó un vial de microondas de 2 ml con N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,16 mmol), 2,5-difluorobenzonitrilo (130 mg, 0,97 mmol), acetonitrilo (0,4 ml) y N,N-diisopropiletamina (84  $\mu$ l, 0,48 mmol). Se sometió la mezcla a irradiación de microondas a 200°C durante 4 h. Después de enfriar se diluyó la mezcla con cloroformo (7 ml) y se lavó con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0,1 M (10 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; MeCN/  $\text{H}_2\text{O}$  20-90% [dietilamina 10 mM]) para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido (8 mg).

10 LC-MS: 429,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,70 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,0; 2,8 Hz), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H, J = 9,2; 4,8 Hz), 4,84 (s, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,56 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,98 (t, 2 H, J = 5,6 Hz).

## Método H (Compuesto 11)

15 5-Cloro-2-(4-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo



## A) 3-(Azidometil)-2-metil-6-(trifluorometil)piridina

20 Se cargó un matraz de 25 ml con (2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (287 mg, 1,50 mmol), tetrahidrofurano (5 ml) y azida difenilfosfónica (356  $\mu$ l, 1,65 mmol), se purgó con nitrógeno y se enfrió en hielo. Una disolución de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (236  $\mu$ l, 1,57 mmol) en THF (1 ml) se añadió gota a gota a la mezcla resultante y después de 1,5 h, se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió azida difenilfosfónica adicional (100  $\mu$ l, 0,3 equiv.) seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno adicional (90  $\mu$ l, 0,4 equiv.) y se agitó de nuevo la mezcla durante la noche. Se enfrió la reacción rápidamente con  $\text{NaOH}$  1 M (20 ml) y se vertió en cloroformo (20 ml). Se lavó la capa orgánica con  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  1 M (pH 8, 2 x 15 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a un aceite amarillo que se purificó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano 0-25%) para proporcionar un aceite incoloro (301 mg, 93%).

## B) (2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina

30 A una disolución agitada de 3-(azidometil)-2-metil-6-(trifluorometil)piridina (292 mg, 1,35 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió trifenilfosfina (710 mg, 2,7 mmol) y se agitó la mezcla a disolución. Después de 5 min se puso la mezcla en un baño de aceite a 50°C y se agitó durante la noche. Se hidrolizó la mezcla con  $\text{HCl}$  2 M (3 ml) durante 0,5 h, después se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0,5 M (30 ml). Se extrajo la fase orgánica con

5  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0,5 M (10 ml) y se alcalinizaron los extractos acuosos ácidos combinados con KOH al 50% y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 30 ml). Se secaron las capas de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  combinadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a un semisólido ligeramente amarillo (0,53 g). La RMN y LC-MS mostraron que el material sólo se escindía parcialmente a la amina libre (40%) siendo el 60% restante la fospinimina. Se disolvió la mezcla en MeOH (10 ml) y se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 2 h. Se concentró la mezcla a vacío y se trató el residuo con agua (10 ml) y HCl 6 N a pH <1 y éter (20 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo con éter (20 ml). Se ajustó la capa acuosa a pH >13 con KOH ac., 2 N y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para proporcionar un aceite que se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

10 LC-MS: 191,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  8,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,80 (s, 2 H), 2,5 (s, 3H), 1,95 (s a, 2 H).

C) 5-Cloro-2-(4-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzocitrilo

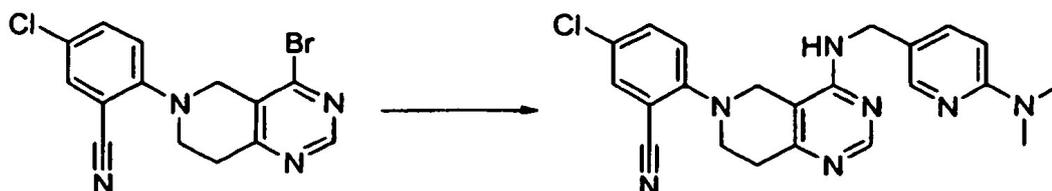
15 Una mezcla de 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina (39,2 mg, 0,206 mmol), 2-(4-bromo-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-clorobenzocitrilo (60 mg, 0,17 mmol), N,N-diisopropiletilamina (60  $\mu\text{l}$ , 0,34 mmol) en acetonitrilo (2,2 ml) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta un aceite y se purificó por HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, Columna C18;  $\text{CH}_3\text{CN}$ -agua 20-80% [ $\text{Et}_2\text{NH}$  10 mM]) para obtener un sólido blanco (35 mg).

LC-MS: 459,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  8,29 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,8; 2,8 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,70 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 4,11 (s, 2 H), 3,60 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,88 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,61 (s, 3H).

Método I (Compuesto 12)

5-Cloro-2-(4-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)metilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzocitrilo



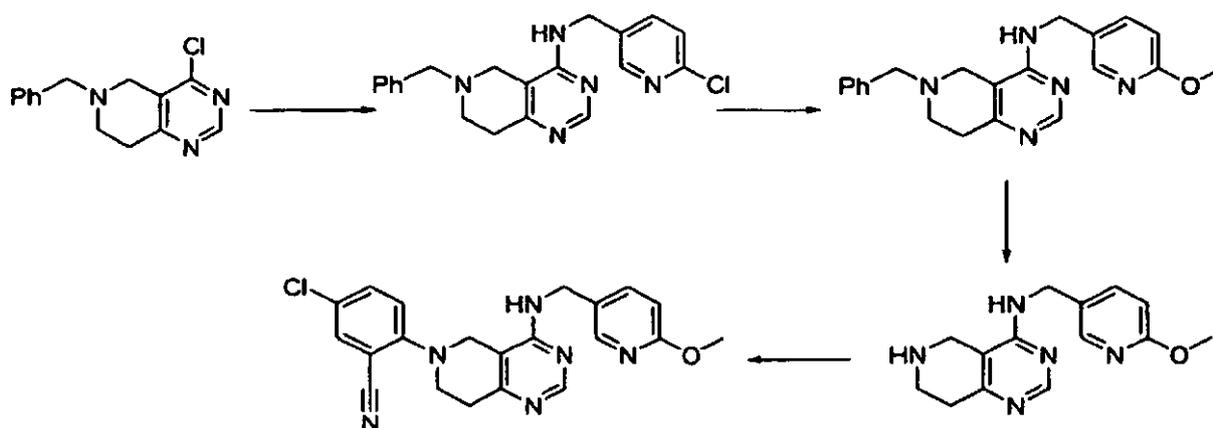
25 Una mezcla de 5-(aminometil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina (24 mg, 0,16 mmol), 2-(4-bromo-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-clorobenzocitrilo (50 mg, 0,14 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (62  $\mu\text{l}$ , 0,36 mmol) en acetonitrilo (1,9 ml) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a un aceite que se purificó por columna de gel de sílice ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0-15%) para obtener un sólido amarillo pálido.

30 LC-MS: 420,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  8,33 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,8; 2,8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz), 7,35 (a, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,49 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 3,99 (s, 2 H), 3,56 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,97 (s, 6H), 2,84 (t, 2 H, J = 5,6 Hz).

Método J (Compuesto 13)

35 5-Cloro-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzocitrilo



A) 6-Bencil-N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

Una mezcla de 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (2,5 g, 9,6 mmol), 2-cloro-5-aminometilpiridina (2,7 g, 19 mmol), acetonitrilo (10 ml) y N,N-diisopropiletilamina (3,4 ml, 19 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 2 h.

Después de dejar reposar a ta durante la noche, se recogieron los sólidos precipitados por filtración y se lavó con acetonitrilo frío (5 ml x 2) y se secó para proporcionar un polvo amarillo (2,8 g, 77%).

LC-MS: 366,3 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,34 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,23 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 8,4; 2,8 Hz), 7,45-7,25 (m, 7H), 4,56 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 3,72 (s, 2 H), 3,36 (s, 2 H), 2,72-2,62 (m, 4H).

B) 6-Bencil-N-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

Una mezcla de 6-bencil-N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (2,5 g, 6,8 mmol), MeOH (5 ml) y disolución de metóxido de sodio al 15% en peso (10 g, 48 mmol) en MeOH se sometió a irradiación de microondas a 150°C durante 60 min. Se concentró la mezcla a vacío y se trató el residuo con agua (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 0-15%) para proporcionar un sólido amarillo (2,0 g, 79%).

LC-MS: 362,3 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,24 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz), 7,40-7,19 (m, 6H), 6,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,48 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 2,70-2,60 (m, 4H).

C) N-((6-Metoxipiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

Una mezcla de 6-bencil-N-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (1,90 g, 5,26 mmol), MeOH (100 ml) y Pd-C al 10% (600 mg) se hidrogenó a 1 atm durante 3 días. LC-MS indicó conversión completa. Se separó por filtración el catalizador y se concentró el líquido filtrado a vacío para proporcionar una espuma amarilla pálida.

LC-MS: 272,1 [M+H]<sup>+</sup>

D) 5-Cloro-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo

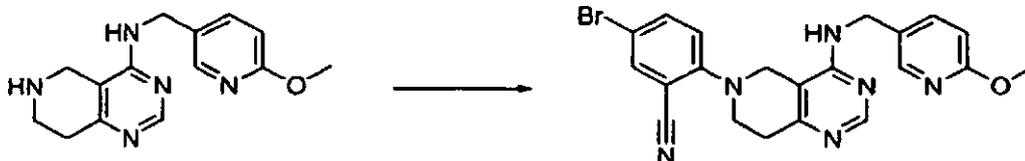
Una mezcla de N-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (440 mg, 1,6 mmol), 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (630 mg, 4,0 mmol), N,N-diisopropiletilamina (560 µl, 3,2 mmol) y acetonitrilo (4,0 ml) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 4 h. Después de eso se añadió un 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo adicional (400 mg) y se sometió la mezcla a irradiación de microondas a 180°C durante otras 2 h. Después de enfriar, la mezcla se trató con NaHCO<sub>3</sub> ac., y EtOAc (100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc: 100%) y se lavó el sólido obtenido con éter para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido (290 mg, 44%).

LC-MS: 407,1 M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 9,2; 2,8 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,57 (d, 2 H, J = 5,6Hz), 4,02 (s, 2 H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2 H, J = 5,6 Hz).

## Método K (Compuesto 14)

5-Bromo-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo



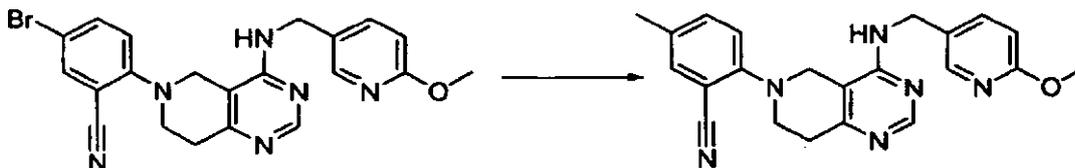
Una mezcla de N-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (350 mg, 1,3 mmol), 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (640 mg, 3,2 mmol), N,N-diisopropiletamina (0,67 ml, 3,9 mmol) y acetonitrilo (4 ml) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 3 h. Después de eso se añadió 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo adicional (450 mg) y se sometió la mezcla a irradiación de microondas a 180°C durante otras 2 h. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml) y se lavó con disolución ac., de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc: 100%) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

LC-MS: 453,1 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,32 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 9,2; 2,4 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,57 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 4,01 (s, 2 H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2 H, J = 5,6 Hz).

## 15 Método L (Compuesto 15)

2-(4-((6-Metoxipiridin-3-il)metilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo



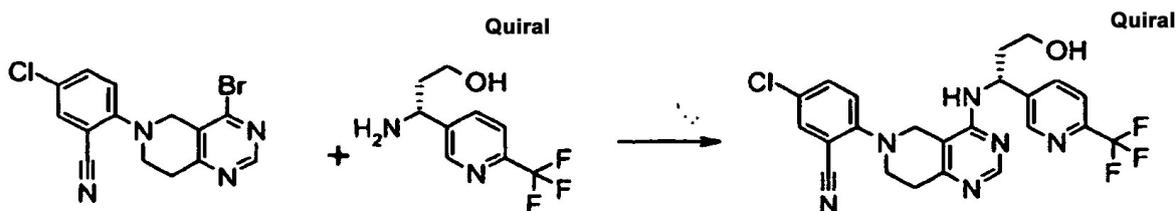
A una mezcla de 5-bromo-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo (55 mg, 0,12 mmol), ácido metilborónico (18 mg, 0,30 mmol), fosfato de potasio (90,6 mg, 0,427 mmol), triclorohexilfosfina (6,8 mg, 0,024 mmol), tolueno (3 ml) y agua (0,2 ml) bajo argón se añadió acetato de paladio (2,7 mg, 0,012 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 h y después se enfrió a ta. Se filtró la mezcla por Celite y se lavó la torta de masa filtrante con EtOAc. Se concentró el líquido filtrado y se purificó el residuo por HPLC preparativa para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido.

LC-MS: 387,1 [M+H]<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 8,8; 2,4 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,4; 1,6 Hz), 7,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,57 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 3,97 (s, 2 H), 3,81 (s, 3H), 3,48 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,83 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,28 (s, 3H).

## Método M (Compuesto 20)

30 5-Cloro-2-{4-[(R)-3-hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-benzonitrilo



35 Una mezcla de reacción de 2-(4-bromo-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-clorobenzonitrilo (35 mg, 0,10 mmol) y (R)-3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol (22 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y N,N-diisopropiletamina (0,035 ml, 0,20 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 200°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó el residuo por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; CH<sub>3</sub>CN-agua 30-70% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido.

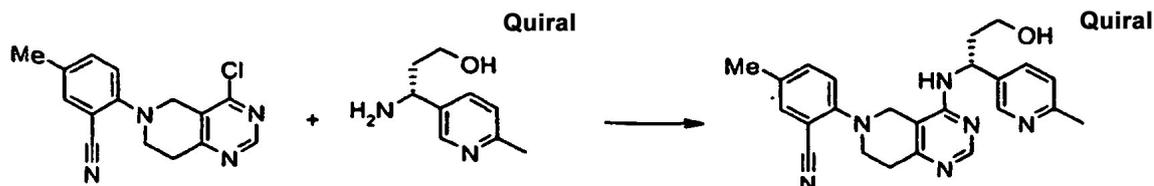
LC-MS: 489,2 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,80 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 8,8; 2,4 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,52 (m, 1H), 4,68 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 4,18 y 4,07 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,60-3,40 (m, 4H), 2,85 (m, 2 H), 2,12 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

5

Método N (Compuesto 21)

2-{4-[(R)-3-Hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo



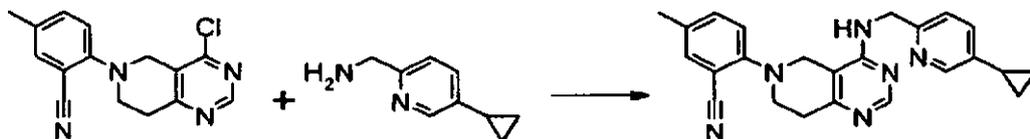
Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (60 mg, 0,21 mmol) y (R)-3-amino-3-(6-metilpiridin-3-il)propan-1-ol (35 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (73 µl, 0,42 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó el residuo por columna de gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0-30%) seguido por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; CH<sub>3</sub>CN-agua 20-50% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido (29 mg).

15 LC-MS: 415,5 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,45 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,23 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 8,0; 2,4 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,4; 1,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,40 (m, 1H), 4,61 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 4,07 y 3,99 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,53-3,38 (m, 4H), 2,82 (m, 2 H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,91 (m, 1H).

20 Método O (Compuesto 30)

2-{4-[(5-Ciclopropil-piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo



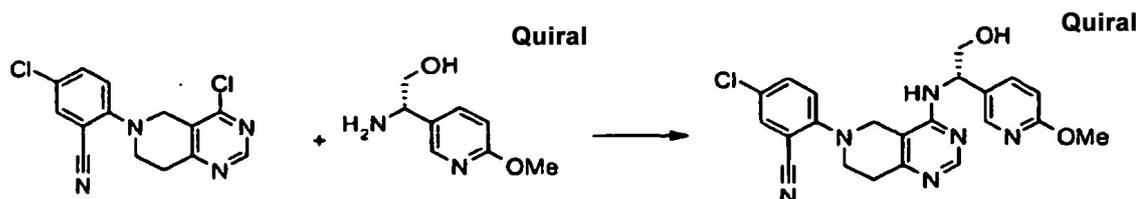
Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (150 mg, 0,53 mmol) y (5-ciclopropilpiridin-2-il)metanamina (115 mg, 0,78 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,78 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 2 h. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; CH<sub>3</sub>CN-agua 50-70% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar una espuma blanca ligeramente oscurecida.

LC-MS: 397,3 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,32 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,25 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,55-7,47 (m, 2 H), 7,32 (dd, 1H, J = 8,4; 2,0 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,67 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 4,03 (s, 2 h), 3,51 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,29 (s, 3H), 191 (m, 1H), 0,99-0,93 (m, 2 H), 0,70-0,65 (m, 2 H).

Método P (Compuesto 35)

5-Cloro-2-{4-[(S)-2-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo



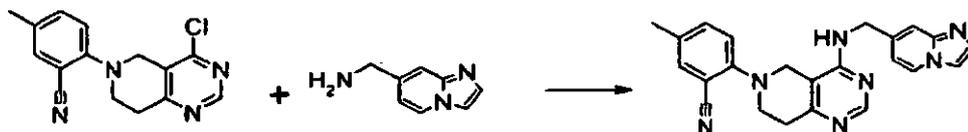
Una mezcla de reacción de 5-cloro-2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo (250 mg, 0,82 mmol) y (S)-2-amino-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol (110 mg, 0,68 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y N,N-diisopropiletilamina (240  $\mu$ l, 1,4 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por columna de gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0-15%) para proporcionar un producto bruto que se recrystalizó de MeOH para proporcionar cristales incoloros.

LC-MS: 437,4 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8,27 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 8,8; 2,4 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,32 (m, 1H), 4,99 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,13 y 4,06 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,80-3,63 (m, 2 H), 3,56 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,84 (m, 2 H).

Método Q (Compuesto 37)

2-{4-[(Imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-5-metil-benzonitrilo



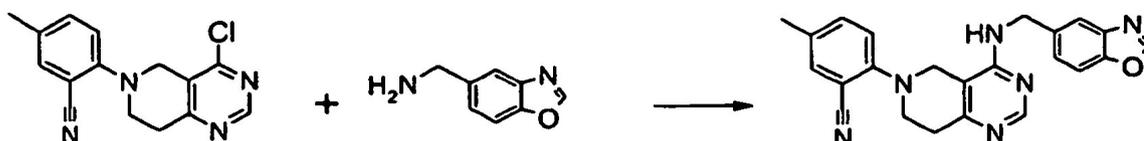
Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (300 mg, 1,05 mmol) e imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetanamina (400 mg, 2,31 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,7 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 2,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; CH<sub>3</sub>CN-agua 30-60% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

LC-MS: 396,4 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8,46 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,30 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 7,0; 1,5 Hz), 4,67 (d, 2 H, J = 5,7 Hz), 4,05 (s, 2 H), 3,52 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,86 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 2,29 (s, 3H).

Método R (Compuesto 38)

2-{4-[(Benzooxazol-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-5-metil-benzonitrilo



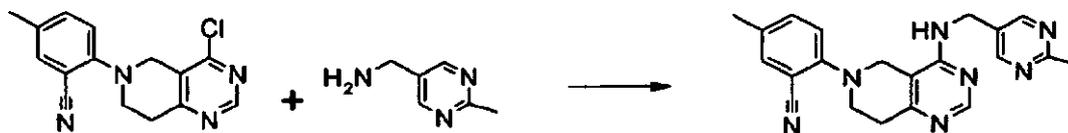
Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (100 mg, 0,35 mmol) y benzo[d]oxazol-5-ilmetanamina (150 mg, 0,41 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,37 ml, 2,1 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 2,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; CH<sub>3</sub>CN-agua 30-60% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

LC-MS: 397,4 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8,71 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,5; 1,7 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,4; 1,5 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,77 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 4,02 (s, 2 H), 3,51 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 2,29 (s, 3H).

## Método S (Compuesto 39)

5-Metil-2-{4-[(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo



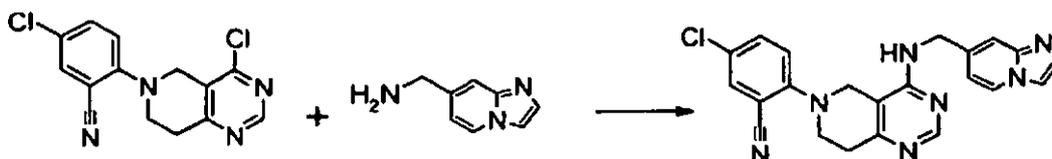
Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (400 mg, 1,41 mmol) y (2-metilpirimidin-5-il)metanamina (400 mg, 3,25 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,6 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 2,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; CH<sub>3</sub>CN-agua 40-60% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido pardo pálido.

LC-MS: 372,2 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,66 (s, 2 H), 8,32 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,60 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 4,00 (s, 2 H), 3,49 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

## Método T (Compuesto 44)

5-Cloro-2-{4-[(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo



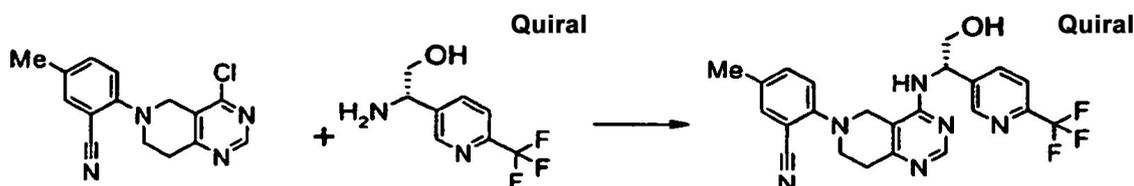
Una mezcla de reacción de 5-cloro-2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo (250 mg, 0,82 mmol) e imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetanamina (270 mg, 1,83 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,7 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; CH<sub>3</sub>CN-agua 40-60% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

LC-MS: 416,4 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,47 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H J = 8,9; 2,6 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 7,0; 1,4 Hz), 4,68 (d, 2 H, J = 5,7 Hz), 4,10 (s, 2 H), 3,60 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,88 (t, 2 H, J = 5,4 Hz).

## Método U (Compuesto 46)

2-{4-[(S)-2-Hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metilbenzonitrilo



Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (160 mg, 0,56 mmol) y (S)-2-amino-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanol (118 mg, 0,57 mmol) (preparado de manera similar según el método para el Compuesto intermedio 10) en acetonitrilo (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,4 ml) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 40-60% [dietilamina 10 mM]) para proporcionar un sólido pardo pálido.

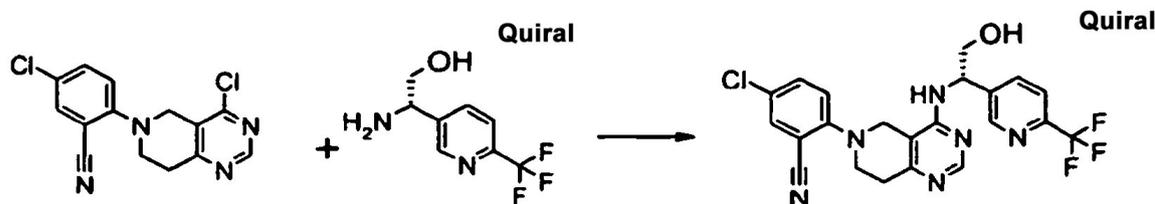
LC-MS: 455,2 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,81 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,25 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H, J = 8,1; 1,7 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 8,6; 1,8 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 7,5 Hz),

5,43 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 5,14 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 4,15 y 4,06 (AB, 2 H, J = 15,5 Hz), 3,88-3,70 (m, 2 H), 3,49 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 2,85 (m, 2 H), 2,30 (s, 3H).

Método V (Compuesto 47)

5 5-Cloro-2-{4-[(S)-2-hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo



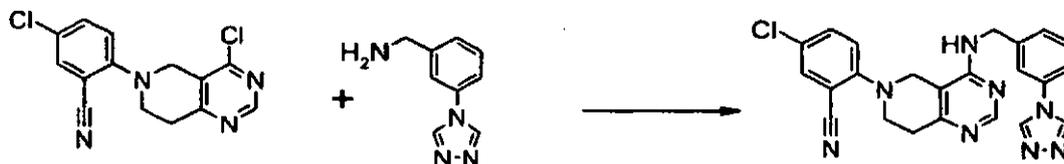
10 Una mezcla de reacción de 5-cloro-2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo (150 mg, 0,49 mmol) y (S)-2-amino-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanol (150 mg, 0,74 mmol) (preparado de manera similar según el método para el Compuesto intermedio 10) en acetonitrilo (3 ml) y N,N-diisopropiletilamina (170  $\mu$ l, 0,98 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EtOAc al 100% y después MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0-20%) seguido por HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 30-70% (Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar una espuma amarilla pálida (44 mg).

LC-MS: 475,4 [M+H]<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8,81 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H, J = 8,0; 1,6 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 9,2; 2,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,44 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 5,15 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,20 y 4,10 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,87-3,74 (m, 2 H), 3,57 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,86 (t, 2 H, J = 5,6 Hz).

Método W (Compuesto 51)

20 5-Cloro-2-(4-(3-[1.2.4]triazol-4-il)-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-benzonitrilo



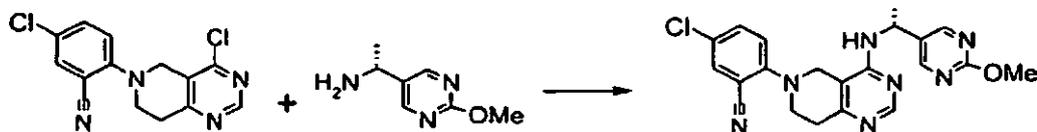
25 Una mezcla de reacción de 5-cloro-2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo (80 mg, 0,26 mmol) y (3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)metanamina (120 mg, 0,40 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,6 ml, 4 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 2,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; CH<sub>3</sub>CN-agua 30-50% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

LC-MS: 443,5 [M+H]<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  9,10 (s, 2 H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 8,9; 2,6 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 2 H), 7,50 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,73 (d, 2 H, J = 5,7 Hz), 4,09 (s, 2 H), 3,59 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,87 (t, 2 H, J = 5,4 Hz).

Método X (Compuesto 57)

5-Cloro-2-{4-[(R)-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo



35 Una mezcla de reacción de 5-cloro-2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo (130 mg, 0,41 mmol) y (R)-1-(2-metoxipirimidin-5-il)etanamina (85 mg, 0,55 mmol) (preparada de manera similar según el método para el compuesto intermedio 16) en acetonitrilo (3 ml) y N,N-diisopropiletilamina (140  $\mu$ l, 0,83 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por

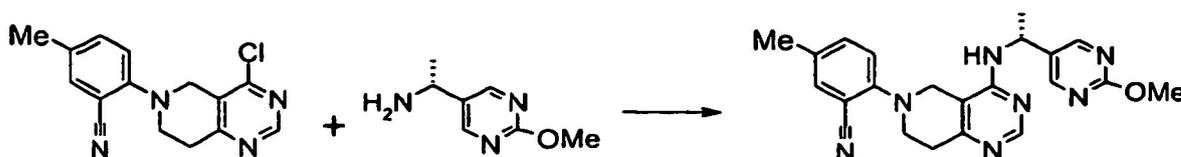
HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 30-60% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido blanco.

LC-MS: 422,4 [M+H]<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,62 (s, 2 H), 8,29 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,8; 2,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,39 (p, 1H, J = 7,2 Hz), 4,12 y 4,02 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,56 (m, 2 H), 2,85 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 1,55 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

Método Y (Compuesto 58)

2-{4-[(R)-1-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo



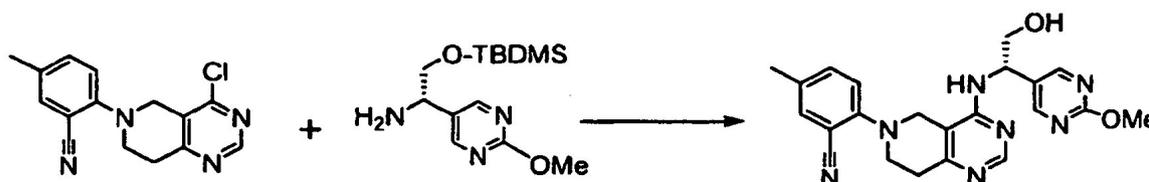
10 Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (430 mg, 1,51 mmol) y (R)-1-(2-metoxipirimidin-5-il)etanamina (238 mg, 1,56 mmol) (preparada de manera similar según el método para el compuesto intermedio 16) en acetonitrilo (6 ml) y N,N-diisopropiletilamina (2 ml, 9 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 30-60% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

LC-MS: 402,0 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,62 (s, 2 H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,5; 1,6 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,39 (p, 1H, J = 7,2 Hz), 4,07 y 3,98 (AB, 2 H, J = 15,5 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,55-3,40 (m, 2 H), 2,84 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 2,29 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

20 Método Z (Compuesto 60)

2-{4-[(S)-2-Hidroxi-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo



A) (S)-2-(4-(2-(terc-Butildimetilsililo)-1-(2-metoxipirimidin-5-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo

25 Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (500 mg, 1,76 mmol) y (S)-2-(terc-butildimetilsililo)-1-(2-metoxipirimidin-5-il)etanamina (800 mg, 2,82 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1 ml) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por columna sobre gel de sílice para proporcionar un sólido amarillo pálido.

30 LC-MS: 532,5 [M+H]<sup>+</sup>

B) 2-{4-[(S)-2-hidroxi-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo

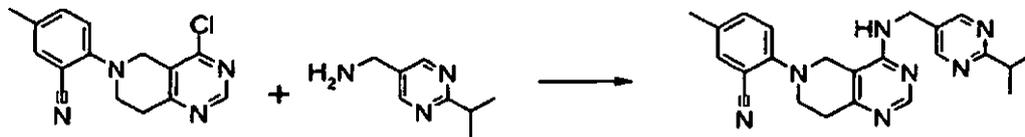
35 A una disolución de (S)-2-(4-(2-(terc-butildimetilsililo)-1-(metoxipirimidin-5-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (740 mg, 1,39 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF 1 M en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se trató con agua y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO<sub>3</sub> ac., y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC semi-preparativa para proporcionar un sólido blanco.

LC-MS: 418,4 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8,62 (s, 2 H), 8,28 (s, 1H), 7,60 (d, 1H,  $J = 1,5$  Hz), 7,51 (dd, 1H,  $J = 8,5; 1,7$  Hz), 7,31 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 6,97 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz), 5,31 (c, 1H,  $J = 6,7$  Hz), 5,08 (t, 1H,  $J = 5,9$  Hz), 4,11 y 4,01 (AB, 2 H,  $J = 15,5$  Hz), 3,88 (s, 3H), 3,85-3,67 (m, 2 H), 3,48 (t, 2 H,  $J = 5,7$  Hz), 2,91-2,78 (m, 2 H), 2,30 (s, 3H).

Método AA (Compuesto 61)

5 2-{4-[(2-Isopropil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo



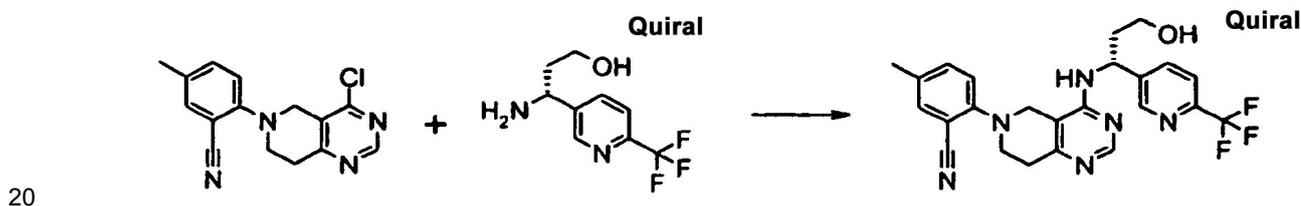
Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (80 mg, 0,28 mmol) y (2-isopropilpirimidin-5-il)metanamina (60 mg, 0,40 mmol) (preparada de manera similar según el método para el Compuesto intermedio 13) en acetonitrilo (1 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 ml, 2 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18;  $\text{CH}_3\text{CN}$ -agua 40-60% [ $\text{Et}_2\text{NH}$  10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

LC-MS: 400,4 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8,70 (s, 2 H), 8,33 (s, 1H), 7,59 (d, 1H,  $J = 1,5$  Hz), 7,53-7,45 (m, 2 H), 7,23 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 4,60 (d, 2 H,  $J = 5,6$  Hz), 4,00 (s, 2 H), 3,49 (t, 2 H,  $J = 5,6$  Hz), 3,18-3,03 (m, 1H), 2,84 (t, 2 H,  $J = 5,5$  Hz), 2,29 (s, 3H), 1,24 (d, 6H,  $J = 6,8$  Hz).

Método AB (Compuesto 64)

2-{4-[(*R*)-3-Hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo



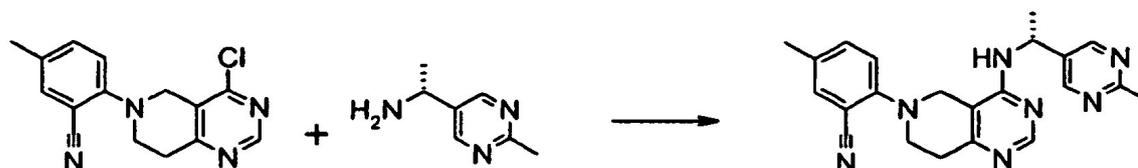
20 Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (200 mg, 0,70 mmol) y (*R*)-3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol (180 mg, 0,82 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,7 ml, 4 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 2,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 40-60% [ $\text{Et}_2\text{NH}$  10 mM]) para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido.

LC-MS: 469,4 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8,80 (d, 1H,  $J = 0,9$  Hz), 8,23 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H,  $J = 8,1; 1,4$  Hz), 7,85 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 7,61 (d, 1H,  $J = 1,4$  Hz), 7,53 (dd, 1H,  $J = 8,5; 1,6$  Hz), 7,31 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,22 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 5,52 (c, 1H,  $J = 5,7$  Hz), 4,69 (t, 1H,  $J = 4,7$  Hz), 4,13 y 4,03 (AB, 2 H,  $J = 15,5$  Hz), 3,60-3,40 (m, 4H), 2,83 (m, 2 H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H).

Método AC (Compuesto 66)

5-Metil-2-{4-[(*R*)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo



35 Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (350 mg, 1,23 mmol) y (*R*)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (300 mg, 2,19 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,86 ml, 4,9 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3,5 h. Se concentró la mezcla de

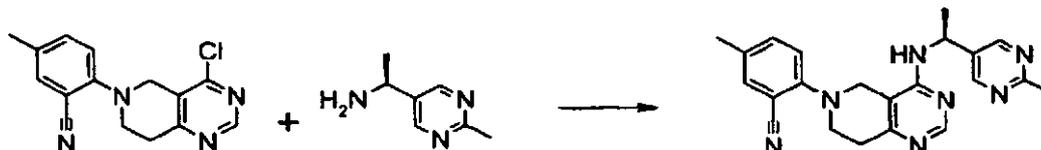
reacción y se purificó el residuo por HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 30-55% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido.

LC-MS: 386,1 [M+H]<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,70 (s, 2 H), 8,27 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,5; 1,7 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,39 (m, 1H), 4,09 y 3,99 (AB, 2 H, J = 15,5 Hz), 3,55-3,20 (m, 2 H), 2,84 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,56 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Método AD (Compuesto 67)

5-Metil-2-{4-[(S)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzocitrilo



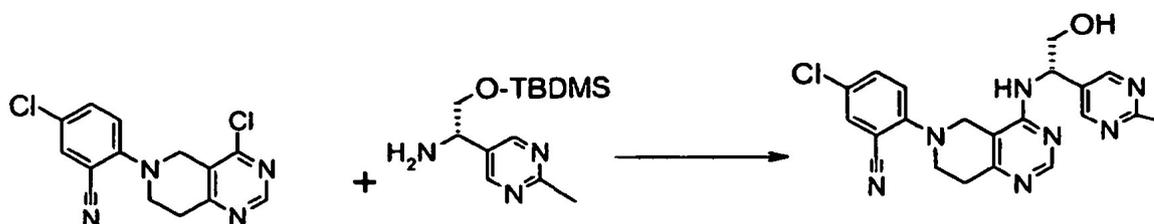
10 Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzocitrilo (60 mg, 0,21 mmol) y (S)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (29 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (74 µl, 0,42 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 180°C durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC semi-preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 30-60% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido.

15 LC-MS: 385,9 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,70 (s, 2 H), 8,26 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,4; 1,6 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,39 (p, 1H, J = 7,2 Hz), 4,09 y 3,99 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,48 (m, 2 H), 2,84 (t, 2 H, J = 5,2 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

Método AE (Compuesto 73)

20 2-Cloro-2-{4-[(S)-2-hidroxi-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzocitrilo



A) (S)-2-(4-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-clorobenzocitrilo

25 Una mezcla de reacción de 5-cloro-2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzocitrilo (150 mg, 0,49 mmol) y (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (144 mg, 0,54 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml, 3 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC semi-preparativa para proporcionar el producto como un sólido amarillo.

LC-MS: 536,7 [M+H]<sup>+</sup>

30 B) 5-Cloro-2-{4-[(S)-2-hidroxi-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}benzocitrilo

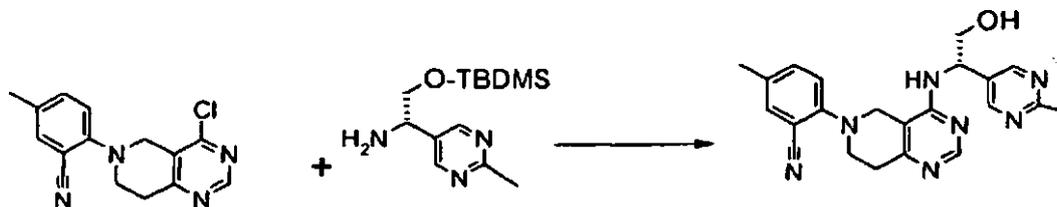
35 A una disolución de (S)-2-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-clorobenzocitrilo (60 mg, 0,11 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF 1 M en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se trató con agua y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO<sub>3</sub> ac., y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Se lavó el residuo mediante etil éter y agua (para eliminar completamente TBAF) y se secó para proporcionar el producto final como un sólido coloreado pálido.

LC-MS: 422,5 [M+H]<sup>+</sup>

40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,70 (s, 2 H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,9; 2,6 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,32 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 5,12 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 4,18 y 4,08 (AB, 2 H, J = 15,5 Hz), 3,88-3,68 (m, 2 H), 3,57 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,86 (t, 2 H, J=5,6 Hz), 2,57 (s, 3H).

Método AF (Compuesto 74)

2-{4-[(S)-2-Hidroxi-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo



5 A) (S)-2-(4-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo

Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (420 mg, 1,48 mmol) y (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (742 mg, 2,78 mmol) en acetonitrilo (8 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1 ml) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido.

LC-MS: 516,5 [M+H]<sup>+</sup>

B) 2-{4-[(S)-2-Hidroxi-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo

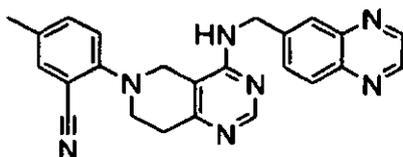
15 A una disolución de (S)-2-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (630 mg, 1,22 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF 1 M en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se trató con agua y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO<sub>3</sub> ac., y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Se lavó el residuo mediante etil éter para proporcionar un sólido coloreado pálido.

LC-MS: 402,3 [M+H]<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,70 (s, 2 H), 8,27 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,5; 1,7 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,32 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 5,11 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 4,13 y 4,02 (AB, 2 H, J = 15,5 Hz), 3,88-3,68 (m, 2 H), 3,48 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,92-2,75 (m, 2 H), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Método AG (Compuesto 79)

5-Metil-2-(4-(quinoxalin-6-ilmetilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo



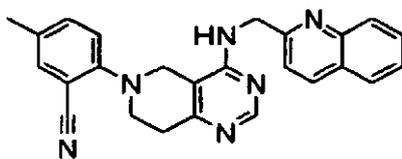
25 Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (100 mg, 0,35 mmol) y quinoxalin-6-ilmetanamina (150 mg, 0,94 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (500 µl, 3 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa (acetonitrilo-agua 30-60% [DEA 10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

30 LC-MS: 408,2 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,91 y 8,90 (AB, 2 H, J = 1,8 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 8,6; 1,9 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 8,6; 1,8 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,91 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 4,08 (s, 2 H), 3,53 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,87 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,29 (s, 3H).

35 Método AH (Compuesto 80)

5-Metil-2-(4-(quinolin-2-ilmetilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo

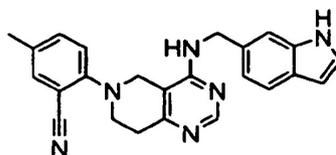


5 Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (150 mg, 0,52 mmol) y hidrocloreto de quinolin-2-ilmetanamina (206,0 mg, 1,058 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1 ml, 6 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa (acetonitrilo-agua 30-60% [DEA 10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

LC-MS: 407,3 [M+H]<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,55 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,74 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 8,4; 0,94 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,72-6,65 (m, 1H), 4,97 (d, 2 H, J = 4,0 Hz), 4,24 (s, 2 H), 3,65 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 3,03 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,34 (s, 3H).

Método AI (Compuesto 81)



2-(4-((1H-Indol-6-il)metilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo

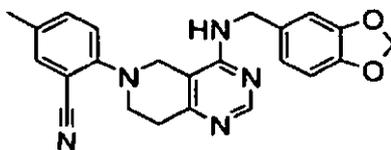
15 Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (100 mg, 0,35 mmol) y 1-(1H-indol-5-il)-metilamina (139 mg, 0,95 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa (acetonitrilo-agua 30-60% [DEA 10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

20 LC-MS: 395,3 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,56 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H, J = 8,4; 1,6 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 2,8 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 8,1; 1,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,57-6,50 (m, 1H), 4,82 (d, 2 H, J = 5,2 Hz), 4,69 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 3,96 (s, 2 H), 3,53 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 3,04 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,29 (s, 3H).

25 Método AJ (Compuesto 82)

2-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo



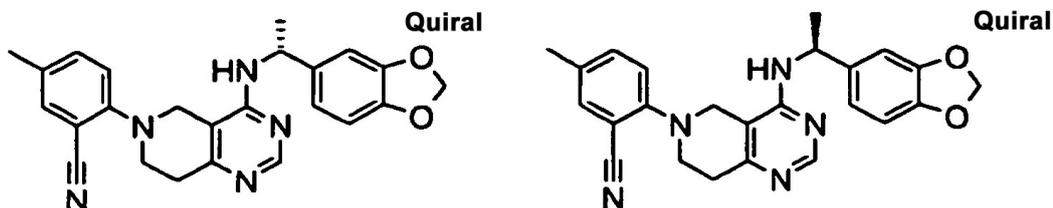
30 Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (100 mg, 0,35 mmol) y piperonilamina (120 mg, 0,79 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (400 μl) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 30-60% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

LC-MS: 400,2 [M+H]<sup>+</sup>

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,30 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,6; 1,6 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 6,88-6,75 (m, 2 H), 5,96 (s, 2 H), 4,55 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 3,98 (s, 2 H), 3,49 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,84 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,29 (s, 3H).

Método AK (Compuestos 89 y 90)

(R)-2-(4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo y (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo



5 A) 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo

Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (100 mg, 0,35 mmol) y 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina (150 mg, 0,91 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (400  $\mu$ l) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 30-60% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

LC-MS: 413,9 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,6; 1,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00-6,77 (m, 4H), 5,95 (d, 2 H, J = 6,6 Hz), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,05 y 3,98 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,55-3,45 (m, 2 H), 2,83 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,47 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

15 B) (R)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo y (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo

Se resolvió 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (70 mg, 0,17 mmol) racémico por HPLC quiral (Columna AD-H CHIRALPAK a 0°C [baño de hielo], 20 x 250 mm, hexano/EtOH/Et<sub>2</sub>NH [85:15:0,085] a 20 ml/min, UV a 240 nm) para proporcionar los compuestos del título.

20 Isómero (R):

LC-MS: 414,4 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,6; 1,7 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,00-6,77 (m, 4H), 5,95 (d, 2 H, J = 6,6 Hz), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,05 y 3,98 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,55-3,45 (m, 2 H), 2,83 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,46 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

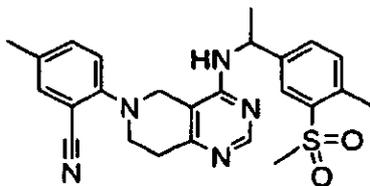
25 Isómero (S):

LC-MS: 414,4 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,25 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,6; 1,7 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00-6,77 (m, 4H), 5,95 (d, 2 H, J = 6,6 Hz), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,05 y 3,98 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,55-3,45 (m, 2 H), 2,83 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,46 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

30 Método AL (Compuesto 91)

5-Metil-2-(4-(1-(4-metil-3-(metilsulfonil)fenil)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo



Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (360 mg, 1,26 mmol) y 1-(4-metil-3-(metilsulfonil)fenil)etanamina (400 mg, 1,88 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1 ml) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 30-60%

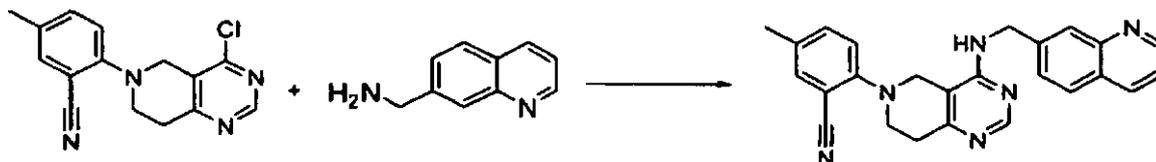
[Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido (290 mg).

LC-MS: 462,3 [M+H]<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,65-7,55 (m, 2 H), 7,51 (dd, 1H, J = 8,7; 1,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,52-5,42 (m, 1H), 4,06 y 4,01 (AB, 2 H, J = 15,5 Hz), 3,57-3,42 (m, 2 H), 3,19 (s, 3H), 2,83 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 2,59 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

Método AM (Compuesto 92)

5-Metil-2-(4-(quinolin-7-ilmetilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo



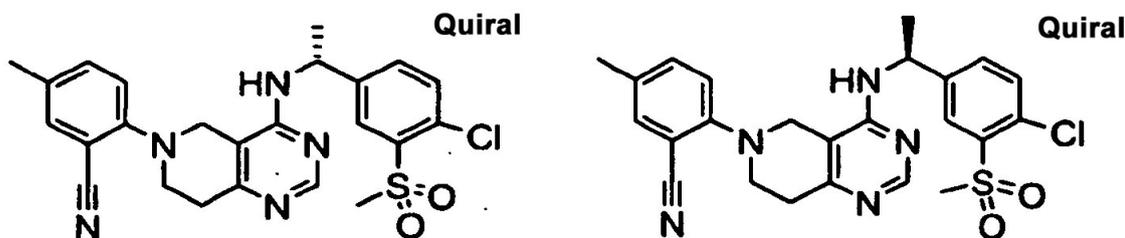
10 Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (480 mg, 1,69 mmol) y quinolin-7-ilmetanamina (400 mg, 2,53 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,6 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC semi-prep (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 30-60% [dietilamina 10 mM]) para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido.

15 LC-MS: 407,3 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,85 (dd, 1H, J = 4,0; 1,6 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,29 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,65 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,63-7,56 (m, 2 H), 7,52-7,45 (m, 2 H), 7,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,87 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 4,07 (s, 2 H), 3,53 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,86 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,29 (s, 3H).

Método AN (Compuestos 93 y 94)

20 (R)-2-(4-(1-(4-cloro-3-(metilsulfonil)fenil)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo y (S)-2-(4-(1-(4-cloro-3-(metilsulfonil)fenil)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo



A) 2-(4-(1-(4-cloro-3-(metilsulfonil)fenil)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo

25 Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (250 mg, 0,88 mmol) y 1-(4-cloro-3-(metilsulfonil)fenil)etanamina (300 mg, 1,28 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (700 µl) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 30-60% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido amarillo pálido.

LC-MS: 482,2 [M+H]<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,3; 2,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,5; 1,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,52-5,42 (m, 1H), 4,07 y 4,03 (AB, 2 H, J = 15,5 Hz), 3,57-3,42 (m, 2 H), 3,36 (s, 3H), 2,83 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,53 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

35 B) (R)-2-(4-(1-(4-cloro-3-(metilsulfonil)fenil)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo y (S)-2-(4-(1-(4-cloro-3-(metilsulfonil)fenil)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo

Se resolvió 2-(4-(1-(4-cloro-3-(metilsulfonil)fenil)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (100 mg, 0,21 mmol) racémico por HPLC quiral (columna AD-H CHIRALPAK a ambiente, 20 x 250 mm, hexano/EtOH/Et<sub>2</sub>NH [75:25:0,05] a 20 ml/min, UV a 240 nm; se disolvieron 100 mg de muestra en 3 ml de EtOH y 3 ml de hexano; inyección máxima 3 ml) para proporcionar los compuestos del título.

isómero (R):

LC-MS: 482,3 [M+H]<sup>+</sup>;

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,3; 2,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,5; 1,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,52-5,42 (m, 1H), 4,07 y 4,03 (AB, 2 H, J = 15,5 Hz), 3,57-3,42 (m, 2 H), 3,36 (s, 3H), 2,83 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,53 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

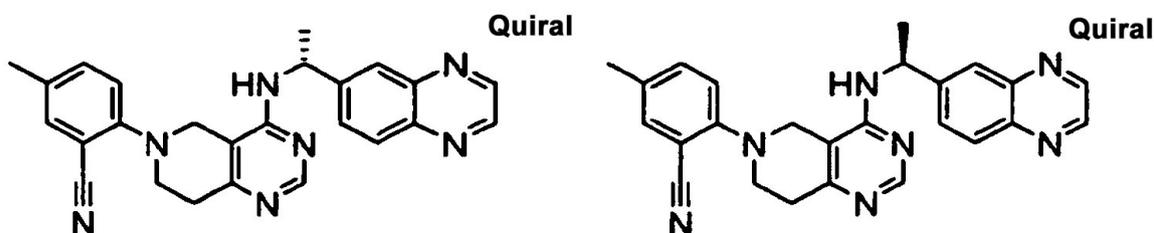
isómero (S):

LC-MS: 482,3 [M+H]<sup>+</sup>;

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,3; 2,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,5; 1,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,52-5,42 (m, 1H), 4,07 y 4,03 (AB, 2 H, J = 15,5 Hz), 3,57-3,42 (m, 2 H), 3,36 (s, 3H), 2,83 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,53 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Método AO (Compuestos 95 y 96)

15 (R)-5-Metil-2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo y (S)-5-metil-2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo



A) 5-metil-2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo

20 Una mezcla de reacción de 2-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metilbenzonitrilo (200 mg, 0,70 mmol) y 1-(quinoxalin-6-il)etanamina (150 mg, 0,87 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y N,N-diisopropiletanamina (734 µl, 4,2 mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 3,5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa (100 x 20,2 mm, columna C18; acetonitrilo-agua 30-60% [Et<sub>2</sub>NH 10 mM]) para proporcionar un sólido pardo pálido (45 mg).

LC-MS: 421,9 [M+H]<sup>+</sup>;

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,91 y 8,89 (AB, 2 H, J = 1,8 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 8,7; 1,9 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 8,6; 1,7 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,80-5,55 (m, 1H), 4,16 y 4,07 (AB, 2 H, J = 15,5 Hz), 3,57-3,42 (m, 2 H), 2,86 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,64 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

30 B) (R)-5-metil-2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo y (S)-5-metil-2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo

Se resolvió 5-metil-2-(4-(1-(quinoxalin-6-il)etilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo (40 mg, 0,095 mmol) racémico por HPLC quiral (columna AD-H CHIRALPAK a ambiente, 20 x 250 mm, hexano/EtOH/MeOH [80:10:10] a 20 ml/min, UV a 254 nm; se disolvieron 40 mg de muestra en 2 ml de EtOH y 2 ml de hexano; inyección máxima 1,8 ml) para proporcionar los compuestos del título.

35 isómero (R):

LC-MS: 422,5 [M+H]<sup>+</sup>;

40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,91 y 8,89 (AB, 2 H, J = 1,8 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 8,7; 2,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 8,6; 1,7 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,75-5,55 (m, 1H), 4,16 y 4,07 (AB, 2 H, J = 15,6 Hz), 3,57-3,42 (m, 2 H), 2,86 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,64 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

isómero (S):

LC-MS: 422,5 [M+H]<sup>+</sup>;

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,91 y 8,89 (AB, 2 H, J = 1,8 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 8,7; 1,9 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 8,6; 1,7 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,72-5,55 (m, 1H), 4,16 y 4,07 (AB, 2 H, J = 15,5 Hz), 3,57-3,42 (m, 2 H), 2,86 (t, 2 H, J = 4,6 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,64 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Ensayos

10 Se pueden evaluar compuestos proporcionados en la presente memoria usando ensayos a base de células, tal como ensayos de entrada de calcio o electrofisiológicos, usando ensayos bioquímicos, tales como ensayos de unión a receptores P2X2 y P2X3 o se pueden evaluar en modelos animales de dolor o función urinaria. Se describen ejemplos de ensayos a continuación.

15 Los receptores purinérgicos P2X2 y P2X3 se expresan en una variedad de tejidos incluyendo diversos ganglios sensoriales y simpáticos, tales como (por sus siglas en inglés) los ganglios de la raíz dorsal (DRG), nudoso (ND), trigeminal (TG) y cervical superior (SCG) y también en células de la musculatura (Burnstock, *Trends Pharmacol. Sci.* 27: 166-76, 2.006). En diversas regiones, se coexpresan receptores P2X2 y P2X3 y estudios funcionales han demostrado la presencia de receptores P2X2/3 heteroméricos cuyas propiedades difieren de las de cualquier receptor homomérico. Además, se han descrito receptores quiméricos P2X2/3, que contienen el dominio citoplasmático N-terminal de P2X2 fusionado al primer dominio transmembrana de P2X3; estos canales quiméricos retienen el perfil farmacológico de los receptores P2X3 homoméricos, al tiempo que ganan el fenotipo no desensibilizante del receptor P2X2 homomérico (Neelands *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 140: 202-10, 2.003). el comportamiento no desensibilizante del receptor quimérico es especialmente útil para detección sistemática.

25 Los miembros de la familia P2X son canales de cationes no selectivos restringidos al ligando cuya actividad se puede caracterizar por el uso de métodos electrofisiológicos o por medida de la entrada de ión calcio usando colorantes fluorescentes sensibles al calcio. Las aplicaciones de agonistas tales como ATP o un análogo de ATP tal como α,β-Metilenoadenosina 5'-trifosfato (αβMeATP, Sigma-Aldrich), causan apertura de canales, dando como resultado flujo actual y entrada de calcio (Bianchi *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 376: 127-38, 1.999).

30 En los compuestos proporcionados en la presente memoria se puede ensayar actividad antagonista a receptores P2X3 y P2X2/3 mediante la medida de su capacidad para afectar a la apertura de los canales por ATP, αβMeATP u otros agonistas. Los ensayos funcionales de actividad de los receptores incluyen pero no se limitan a: (i) entrada de ión calcio medida por fluorescencia de un colorante sensible al calcio y (ii) entrada de iones que resulta de apertura de canales medida por métodos electrofisiológicos. Estos métodos se pueden usar para evaluar la función de los canales cuando el receptor pertinente se exprese de manera heteróloga en células de mamíferos o anfibios. Estos métodos también se pueden usar para evaluar compuestos proporcionados en la presente memoria en neuronas primarias de roedores y otras células primarias de mamífero y estirpes celulares que expresan normalmente el receptor de interés.

35 Se pueden evaluar además compuestos por su capacidad para unir receptores P2X3 y P2X2/3 usando propuestas bioquímicas.

40 Se puede evaluar también en los compuestos su capacidad para modificar la señalización del sistema nervioso sensorial y autónomo donde los receptores son conocidos por tener una función (por ej., señalización aferente de la vejiga urinaria, sensación de dolor del nervio sensorial). Finalmente, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden ensayar *in vivo* en modelos animales pertinentes conocidos para un experto en la materia, tal como, por ejemplo, modelos de dolor neuropático, inflamatorio o visceral o modelos de incontinencia urinaria.

45 Los siguientes ejemplos biológicos se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria y no se tienen que interpretar de ningún modo como limitación del alcance de la misma.

Ensayo de absorción de calcio

Clones y Estirpes celulares:

50 Se clonan P2X3 humano (N° de acceso NM\_002559), P2X2 (N° de acceso NM\_170682) and P2X3 de rata (N° de acceso NM\_031075) y P2X2 (N° de acceso NM\_053656) en un vector de expresión de mamífero (por ej., pcDNA5/TO o pcDNA3 Invitrogen). El clon de quimera de P2X2/3 humano se crea como se describe por Neelands *et al* y después se clona en un vector de expresión como anteriormente. Los receptores se expresan en células (por ej., HEK293 o 1321N1 (obtenido de ECACC)) vía transfección transitoria usando transfección mediada por lípidos clásica o por creación de transfectantes estables para cada receptor. Para la expresión del receptor heteromérico P2X2/3, el vector de expresión P2X3 es transfectado de manera estable en una estirpe celular que ya expresa

P2X2 de manera estable. La función de heterómero de P2X2/3 se aísla usando métodos farmacológicos. Se mantienen las estirpes celulares en DMEM + Glutamax al 5%, el nivel apropiado de antibiótico selectivo y FBS inactivado por calor al 10%.

Ensayo de antagonista P2X:

- 5 La actividad funcional de los compuestos en el receptor P2X se determina por medida de su capacidad para inhibir la entrada de calcio inducida por agonistas. En los compuestos se ensaya la actividad antagonista contra la quimera P2X2/3, el homómero P2X3 o el heterómero P2X2/3. Al principio de cada día de detección sistemática, se determina la EC50 del agonista. El % de inhibición del compuesto o IC<sub>50</sub> se determina con posterioridad usando una concentración de agonista predeterminada (EC<sub>50-90</sub> dependiendo de la estirpe celular) como un estímulo. Los  
10 agonistas usados son αβMeATP, ATP u otros análogos de ATP. Los compuestos se pueden ensayar a concentraciones que oscilan de 1 pM a 10 μM.

Para ensayar la actividad antagonista, se siembran células que expresan el receptor apropiado sobre placas de 96 ó 384 pozos 18-24 horas previamente al ensayo. El día del ensayo, se cargan células con colorante fluorescente sensible al calcio (por ej., reactivo no lavado Fluo-4 -Invitrogen cat# F36206 o el Estuche de Ensayo de Calcio PBX BD™ -BD cat# 640175) en Disolución de Sal Tamponada de Hank (HBSS, por sus siglas en inglés) con CaCl<sub>2</sub>  
15 suplementario hasta 10 mM. Se incubaron placas a 37°C y después se equilibraron a temperatura ambiente. Se mide el antagonismo de entrada de calcio inducida por agonistas usando un lector de placas de formación de imágenes fluorescentes (por ej., FLIPR<sup>TETRA</sup>, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). El ensayo comprende dos fases: una fase de pre-tratamiento seguido por una fase de tratamiento. Los compuestos se pueden ensayar como sigue:  
20 para la fase de pre-tratamiento, se añaden 50 μl de concentración x3 de compuesto de ensayo en HBSS a células que contienen 100 μl de medio de carga de colorante para conseguir una concentración final de compuesto de ensayo x1. Para la fase de tratamiento, para un intervalo de ajuste después de pre-tratamiento (1-30 minutos), se añaden 50 μl de compuesto de ensayo x1 más disolución agonista x4, dando como resultado una concentración final de compuesto X1 y agonista X1. La fluorescencia se mide a intervalos de 0,1-3 segundos con una longitud de onda de excitación de 494 nM y una longitud de onda de emisión de 515 nM. Se miden las respuestas como (fluorescencia de pico después de adición de agonista) menos (fluorescencia de referencia previa al tratamiento). El  
25 porcentaje de inhibición se calcula como sigue:

$$\text{Porcentaje inhibición} = 1 - \frac{(\text{Respuesta Compuesto} - \text{Respuesta Control})}{(\text{Respuesta Agonista} - \text{Respuesta Control})} \times 100$$

- 30 Los valores de IC<sub>50</sub> se determinan analizando los datos de respuesta a la dosis en un ajuste logístico de 4 parámetros usando GraphPad Prism.

Experimentos Electrofisiológicos

Fijación de voltaje de células enteras:

Se realiza registro de célula entera usando el amplificador de fijación de voltaje Multiclamp700A y el programa de adquisición Clampex (Molecular Devices Corporation). Se obtienen registros de célula entera de células 1321N1 o  
35 HEK transfectadas de manera estable o de manera transitoria con vectores de expresión de P2X3 y/o P2X2. Se aplicaron disoluciones durante periodos de 1 a 3 s por un flujo de gravedad, sistema de suministro de 8 válvulas o durante periodos de milisegundos usando el sistema de vascularización Dynaflo de cambio rápido (Celletricon Inc.). La disolución de la pipeta interna puede incluir Cloruro de Cesio 140 mM, EGTA 10 mM y Hepes 5 mM a pH 7,2; la disolución externa normal es NaCl 140 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM. MgCl<sub>2</sub> 2 mM, Hepes 25 mM y glucosa 10 mM. Se obtienen curvas de concentración-respuesta registrando corrientes como respuesta a breves aplicaciones de agonista a intervalos de 1-3 min donde se vasculariza disolución externa regular durante los intervalos. Para  
40 obtener curvas de inhibición, los antagonistas se aplican previamente a las células durante un periodo de tiempo definido antes de una corta aplicación del agonista + antagonista. Los periodos de aplicación previa de antagonista y aplicaciones de agonista + antagonista son constantes para las series de concentración de ensayo completas. Las corrientes provocadas por el agonista se miden en células que están fijadas al voltaje a -60 o -80 milivoltios. Se determinan valores de IC<sub>50</sub> analizando los datos de respuesta a la dosis en un ajuste logístico de 4 parámetros usando GraphPad Prism u Origin.  
45

Registro de fijación de voltaje de dos electrodos automatizada:

Se aíslan oocitos de xenopus (Nasco) por disociación enzimática usando colagenasa (Worthington, 2 mg/ml). Se inyectan después individualmente oocitos con P2X3, P2X2 o una combinación de ARNm de P2X2 y P2X3. Cada oocito recibe ~ 64 nl de disolución de ARN en agua a una concentración de ~0,01 μg/μl. se almacenan oocitos inyectados en disolución de incubación de oocitos clásica, ND96, que contiene (en mM) 96 NaCl, 2 KCl, 1 MgCl<sub>2</sub>, 1-5 CaCl<sub>2</sub> y 50 μg/ml de Gentamicina a 16 °C. Se observa corriente inducida por agonista causada por abertura de canales de P2X en oocitos de 1 -5 días después de inyección. Para registros automatizados se ponen 8 oocitos en  
50

las cámaras de registro. Cada oocito se ensarta por 2 electrodos de vidrio con resistencias de 0,5 a 1 MOhm cuando se llena con una disolución de KCl 3 M. El avance del electrodo y la inserción de oocitos están bajo el control del programa informático (OPUSXPRESS 1.1, Molecular devices Corporation). Las disoluciones se preparan en placas de 96 pozos y se pipetea robóticamente en las cámaras de registro de oocitos mediante una pipeta de 8 canales.

5 Se determina la inhibición por antagonistas por el cálculo del % de corriente restante cuando se estimulan los oocitos con agonista en presencia de compuesto de ensayo comparado con la corriente de pico en presencia de agonista solo. La secuencia de aplicación de disolución al oocito es como sigue: se añade primero una concentración específica (por ej., EC<sub>50</sub>, EC<sub>80</sub> o EC<sub>90</sub>) del agonista para provocar la respuesta máxima. Después del pulso, se lavan los oocitos durante varios minutos con ND96. Se añade después el compuesto de ensayo en una

10 concentración particular, seguido por el compuesto a la misma concentración junto con el agonista. Las concentraciones para los compuestos pueden oscilar de 0,3 a 10,000 nM. Los valores de IC<sub>50</sub> se determinan analizando los datos de respuesta a la dosis usando un ajuste logístico de 4 parámetros usando el programa informático GraphPad Prizm u Origin.

Fijación del voltaje de dos electrodos manual:

15 Se ensartaron manualmente oocitos individuales con 2 electrodos y se midió la corriente provocada por agonistas usando un amplificador de ajuste de Oocitos (Warner Instrument Corp.) y el programa informático de adquisición Clampex (Molecular Devices Corporation). Se suministraron las disoluciones usando flujo por gravedad y se aplicaron como anteriormente. Se mide la corriente inducida por el agonista en ausencia y en presencia de antagonista. Se ensayan los antagonistas en una serie de concentraciones para obtener una curva de inhibición como se describió anteriormente.

20

Detección sistemática de la selectividad:

Se ensayará la actividad de compuestos que inhiben la activación de P2X3 y/o P2X2/3 frente a otros receptores de P2X para determinar su selectividad para miembros de la familia P2X específicos. La lista de receptores que se tiene que ensayar incluye, pero no está restringida a P2X1, P2X2, P2X4, P2X5, P2X6 y P2X7. Los tipos de ensayo

25 usados para la determinación de la selectividad pueden incluir: 1) Entrada de Calcio inducida por agonistas en células que expresan de manera heteróloga el receptor pertinente, 2) Determinación electrofisiológica de inhibición de receptores en células de mamífero u oocitos de *Xenopus* que expresan de manera heteróloga el receptor de interés. Los métodos y el análisis de los datos son similares a los descritos anteriormente para P2X3 y P2X2/3.

Unión de radioligando:

30 Se realizan experimentos de radioligando para determinar la afinidad de compuestos de ensayo por receptores homoméricos P2X3 y heteroméricos P2X2/3. Estos estudios también proporcionan percepciones valiosas en el mecanismo de acción del antagonismo. Las metodologías generales usadas para experimentos de unión de radioligando para receptores P2X3 y P2X2/3 se describen por Jarvis *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 10: 407-16, 2.004.

35 En pocas palabras, se preparan membranas celulares de células que expresan de manera transitoria o de manera estable receptores P2X3 o P2X2/3. Se cultivan células para confluencia, se lavan, se aíslan y se almacenan como botones a -80°C hasta su uso. Algunos estudios pueden requerir la adición de Apyrase o hexocinasa (Sigma-Aldrich) durante la preparación de membranas para minimizar la desensibilización de receptores mediados por ATP durante la preparación de membranas. Se preparan membranas por resuspensión del botón de células en tampón de

40 homogeneización, homogenización y centrifugación para obtener un botón de membranas. Las concentraciones de proteínas totales se determinan usando métodos clásicos.

Se realizan estudios de desplazamiento usando procedimientos adaptados de Jarvis *et al.*, en condiciones optimizadas, se realizan experimentos de competición de ligandos usando radioligando ([<sup>3</sup>H]A-317491, Abbott) u otros radioligandos de alta afinidad y una serie de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo en tampón

45 de unión. Se realizan estudios de saturación de ligandos usando una serie de concentraciones de radioligando. Se terminan todas las reacciones de unión por filtración rápida por un filtro de fibra de vidrio. Se lavan las membranas, se incuban en agente de centelleo y se cuentan en un contador de centelleo. Se determinan valores de IC<sub>50</sub> usando una ecuación de Hill logística de cuatro parámetros.

Metabolismo de fármacos y farmacocinética

50 Permeabilidad caco-2:

Se mide la permeabilidad caco-2 según el método descrito en Yee, *Pharm. Res.* 14: 763-6, 1.997. Se cultivan células caco-2 en soportes de filtro (sistema de inserción multipozo Falcon HTS) durante 14 días. Se retira el medio de cultivo de los compartimentos apical y basolateral y se incuban previamente las monocapas con tampón apical 0,3 ml precalentado y 1,0 ml de tampón basolateral durante 0,75 horas a 37°C en un baño de agua con agitador a 50

55 ciclos/min. el tampón apical consta de Disolución de Sal Equilibrada de Hank, D-glucosa monohidrato 25 mM, Tampón Biológico MES 20 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,25 mM y MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM (pH 6,5). El tampón basolateral consta de Disolución de Sal Equilibrada de Hank, D-glucosa monohidrato 25 mM, Tampón Biológico HEPES 20 mM, CaCl<sub>2</sub>

1,25 mM y MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM (pH 7,4). Al final de la preincubación, se retira el medio y se añade disolución de compuesto de ensayo (10 μM) en tampón al compartimento apical. Se mueven los insertos a pozos que contienen tampón basolateral fresco y se incuba durante 1 h. Se mide la concentración de fármaco en el tampón por análisis LC/MS.

- 5 La velocidad de flujo (F, masa/tiempo) se calcula de la pendiente del aspecto acumulado del sustrato en el lado receptor y se calcula el coeficiente de permeabilidad aparente (Papp) de la siguiente ecuación:

$$Papp \text{ (cm/s)} = (F * VD) / (SA * MD)$$
 donde SA es la superficie para transporte (0,3 cm<sup>2</sup>), VD es el volumen de donador (0,3 ml), MD es la cantidad total de fármaco en el lado donador a t = 0. Todos los datos representan la media de 2 insertos. La integridad de la monocapa se determina por transporte de Amarillo Lucifer.

- 10 Unión de dofetilide humana:

Se puede suspender pasta de células de células HEK-293 que expresan el producto HERG en un volumen 10 veces de tampón Tris 50 mM ajustado a pH 7,5 a 25°C con HCl 2 M que contiene MgCl<sub>2</sub> 1 mM, KCl 10 mM. Se homogeneizan las células usando un homogeneizador Polytron (a la energía máxima durante 20 segundos) y se centrifugó a 48.000g durante 20 minutos a 4°C. Se volvió a suspender el botón, se homogenizó y se centrifugó una vez más de la misma manera. Se desecha el sobrenadante resultante y se volvió a suspender el botón final (volumen 10 veces de tampón Tris 50 mM) y se homogeneizó a la energía máxima durante 20 segundos. Se tomaron alícuotas del homogenato de membrana y se almacena a -80°C hasta su uso. Se usa una alícuota para determinación de la concentración de proteínas usando un Estuche Rápido de Ensayo de Proteínas y lector de placas ARVO SX (Wallac). Toda la manipulación, disolución madre y equipo se mantienen sobre hielo todo el tiempo. Para ensayos de saturación, se realizan experimentos en un volumen total de 200 μl. La saturación se determina por incubación de 20 μl de [<sup>3</sup>H]-dofetilide y 160 μl de homogenatos de membrana (20-30 μg de proteína por pozo) durante 60 min a temperatura ambiente en ausencia o en presencia de dofetilide 10 μM a las concentraciones finales (20 μl) para unión total o no específica, respectivamente. Todas las incubaciones terminan por filtración a vacío rápida sobre papeles de filtro de fibra de vidrio empapados en polieterimida (PEI) usando colector de células Skatron seguido por dos lavados con tampón Tris 50 mM (pH 7,5 a 25°C). Se cuantificó la radioactividad ligada al receptor por recuento de centelleo líquido usando un contador Packard LS.

Para el ensayo de competición, se diluyen los compuestos en placas de polipropileno de 96 pozos como diluciones de 4 puntos en formato semilogarítmico. Todas las diluciones se realizan en DMSO primero y después se transfieren a tampón Tris 50 mM (pH 7,5 a 25°C) que contiene MgCl<sub>2</sub> 1 mM, KCl 10 mM a fin de que la concentración final de DMSO llegue a ser igual a 1%. Se dispensan los compuestos por triplicado en placas de ensayo (4 μl). Se fijan los pozos de unión total y de unión no específica en 6 pozos como vehículo y dofetilide 10 μM a la concentración final, respectivamente. Se prepara el radioligando a concentración final x5,6 y se añade esta disolución a cada pozo (36 μl). El ensayo se inicia por adición de perlas de Ensayo de Proximidad de Centelleo de YSi poli-1-lisina (SPA) (50 μl, 1 mg/pozo) y membranas (110 μl, 20 μg/pozo). Se continúa la incubación durante 60 min a temperatura ambiente. Se incuban placas durante unas 3 horas más a temperatura ambiente para que sedimenten las perlas. Se cuantifica la radioactividad ligada al receptor por recuento del contador de placas WALLAC MICROBETA.

#### Ensayo HERG:

Se usan células HEK 293 que expresan de manera estable el canal de potasio HERG para estudio electrofisiológico. La metodología para transfección estable de este canal en células HEK se puede encontrar en otra parte (Zhou *et al.*, *Biophys. J.* 74: 230-41, 1.998). antes del día de la experimentación, se recogen las células de matraces de cultivo y se colocan en cubreobjetos de vidrio en un medio Medio Esencial Mínimo clásico (MEM) con Suero Fetal Bovino al 10% (FCS, por sus siglas en inglés). Se almacenan las células cultivadas en una incubadora a 37°C mantenida en una atmósfera de 95% de O<sub>2</sub>/5% de CO<sub>2</sub>. Se estudian las células entre 15-28 h después de la recogida.

Se estudian las corrientes de HERG usando técnicas de fijación de voltaje clásicas en el modo célula entera. Durante el experimento se supervisan las células con una disolución externa clásica de la siguiente composición (mM); NaCl, 130; KCl, 4; CaCl<sub>2</sub>, 2; MgCl<sub>2</sub>, 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con NaOH. Se hacen registros de célula entera usando un amplificador de fijación de voltaje y pipetas con una resistencia de 1-3 MOhm cuando se llenan con la disolución interna clásica de la siguiente composición (mM); KCl, 130; MgATP, 5; MgCl<sub>2</sub>, 1,0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7,2 con KOH. Sólo se aceptan las células con resistencias de acceso por debajo de 15 MOhm y resistencias de cierre >1 GOhm para experimentación adicional. Se aplicó compensación de resistencia de series hasta un máximo de 80%. No se hizo sustracción de fuga. Sin embargo, la resistencia de acceso aceptable depende del tamaño de las corrientes registradas y el nivel de compensación de resistencia de la serie que se puede usar con seguridad. Después del logro de la configuración de células enteras y el tiempo suficiente para diálisis de las células con disolución de la pipeta (>5 min), se aplica un protocolo de voltaje clásico a la célula para provocar corrientes de membrana. El protocolo de voltaje es como sigue. Se despolariza la membrana de un potencial de fijación de -80 mV a +40 mV durante 1.000 ms. Esto fue seguido por un gradiente de voltaje descendente (velocidad 0,5 mV ms<sup>-1</sup>) de vuelta al potencial de fijación. El protocolo de voltaje se aplica a una célula de manera continua durante todo el experimento cada 4 segundos (0,25 Hz). Se mide la amplitud de la corriente de pico obtenida alrededor de -40 mV

5 durante el gradiente. Una vez que se obtienen respuestas de corriente provocadas estables en la disolución externa, se aplica un vehículo (DMSO al 0,5% en la disolución externa estándar) durante 10-20 min por una bomba peristáltica. Siempre que haya cambios mínimos en la amplitud de la respuesta de la corriente provocada en la condición de control del vehículo, se aplica el compuesto de ensayo de cualquiera 0,3; 1; 3; 10 mM durante un periodo de 10 min. El periodo de 10 min incluye el tiempo que está pasando la disolución que se suministra por el tubo del depósito de disolución a la cámara de registro vía la bomba. El tiempo de exposición de las células de la disolución del compuesto es más de 5 min después de que la concentración de fármaco alcance la concentración que se intenta. Hay un periodo de lavado posterior de unos 10-20 min para valorar la reversibilidad. Finalmente, las células se exponen a dosis altas de dofetilide (5 mM), un bloqueante de IKr específico, para evaluar la corriente endógena insensible.

10 Todos los experimentos se realizan a temperatura ambiente ( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ). Se registran las corrientes de membrana provocadas on-line en un ordenador, se filtra a 500-1 KHz (Bessel -3dB) y se toman muestras a 1-2 KHz usando el amplificador de fijación de voltaje y programas informáticos que analicen los datos específicos. La amplitud de la corriente de pico, que tiene lugar a alrededor de -40 mV, se mide off line en el ordenador.

15 Se calcula la media aritmética de los diez valores de amplitud en condiciones de control del vehículo y en la presencia de fármaco. Se obtuvo el porcentaje de disminución de IN en cada experimento mediante el valor de la corriente normalizada usando la siguiente fórmula:  $IN = (1 - ID/IC) \times 100$ , donde ID es el valor de la corriente media en presencia de fármaco e IC es el valor de la corriente media en condiciones de control. Se realizan experimentos separados para cada concentración de fármaco o control acoplado al tiempo y se define la media aritmética en cada experimento como el resultado del estudio.

20 Semivida en microsomas de hígado humano (HLM, por sus siglas en inglés):

25 Los compuestos de ensayos (1  $\mu\text{M}$ ) se incuban con  $\text{MgCl}_2$  3,3 mM y 0,78 mg/ml de HLM (HL101) en tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4) a  $37^\circ\text{C}$  en una placa de 96 pozos. La mezcla de reacción se divide en dos grupos un grupo de no P450 y uno de P450. Sólo se añade NADPH a la mezcla de reacción del grupo P450. Se recoge una alícuota de muestras de grupo P450 en los instantes de tiempo 0, 10, 30 y 60 min, donde el instante de tiempo 0 min indica el tiempo cuando se añade NADPH a la mezcla de reacción del grupo P450. Se recoge una alícuota de las muestras del grupo no P450 en el instante del tiempo -10 y 65 min. Se extraen alícuotas recogidas con disolución de acetonitrilo que contiene un patrón interno. La proteína precipitada se centrifuga en una centrifuga (209 rad/s (2.000 rpm), 15 min). Se mide la concentración de compuesto en el sobrenadante por el sistema LC/MS/MS. Se obtiene el valor de la semivida por representación gráfica del logaritmo natural de la razón del área de pico de los compuestos/patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la línea del mejor ajuste por los puntos proporciona la velocidad de metabolismo (k). Esto se convierte en un valor de la semivida usando la siguiente ecuación:

$$\text{Semivida} = \ln 2 / k.$$

### 35 *Ensayos de eficacia In Vivo*

Se pueden ensayar antagonistas de P2X3, P2X2/3 en diversos modelos animales de enfermedades humanas, incluyendo modelos de dolor neuropático, inflamatorio y visceral y modelos de función de la vejiga. Se pueden administrar antagonistas de P2X3 previamente a o post-inducción del modelo dependiendo del modelo específico y las características PK del compuesto. La vía de administración puede incluir intraperitoneal, (i. p.), subcutánea (s. c) oral (p. o.), intravenosa (i. v.), intratecal (i. t.) o intraplantar. Los puntos finales para estos estudios pueden incluir alodinia mecánica, hiperalgesia térmica, alodinia fría, respuestas al dolor inducidas por formalina disminuidas, retorcimiento disminuido y contracciones o sensación mecánica de vejiga alterada cuando sea apropiado para el modelo como se describió anteriormente.

Modelo de la formalina:

45 Se administran compuesto de ensayos a diversos tiempos previamente a administración intraplantar de formalina. Se administra una disolución diluida de formalina (25-50  $\mu\text{l}$  de 1-2,5% formaldehído/disolución salina) s. c. a la superficie plantar de la parte posterior izquierda con ligera restricción. Inmediatamente después de la inyección, se ponen los animales en una malla de pie dentro de una cámara de observación clara suficientemente grande para permitir el movimiento libre de los animales durante el estudio. Se puntúan los comportamientos usando puntuación manual o puntuación automatizada.

50 Puntuación manual: Usando un cronómetro de tres canales, el observador registra el tiempo (t en segundos) de soporte de peso disminuido ( $t_1$ ), elevación de pata ( $t_2$ ) y lamida/mordida/sacudida ( $t_3$ ). Se ponderan los resultados según el método de Dubuison y Dennis, *Pain* 4: 161-174, 1.977, usando la fórmula  $t_1 + 2t_2 + 3t_3 / 180$  donde 180 s es el tiempo de evaluación para cada incremento. Los comportamientos se adquieren en incrementos de 3 min alternos empezando en el tiempo = 0 min (es decir, 0-3 min, 6-9 min etc.) y terminando a 60 min.

Puntuación automatizada: Se pone una banda de metal pequeña que pesa 0,5 g en la pata izquierda. Se administra formalina y se pone al animal no restringido en una cámara de observación por un sistema detector

electromagnético (Automated Nociception Analyzer, Universidad de California, San Diego). El número de encogimientos de dolor de la pata se registra de manera electrónica.

Dolor inflamatorio inducido por ATP y  $\alpha\beta$ -metileno ATP ( $\alpha\beta$  meATP):

5 Se administra a las ratas hasta 1  $\mu$ Mol de  $\alpha\beta$ meATP, ATP, adenosina o PBS en un volumen hasta 100  $\mu$ l de manera subcutánea en la superficie dorsal de la pata posterior. Inmediatamente después de la inyección, se ponen los animales en un soporte en una cámara de observación clara suficientemente grande para permitir el movimiento libre de los animales. La duración del encogimiento por dolor y lamida se registra durante un intervalo de 20 minutos para evaluar el comportamiento no ofensivo. Se miden las respuestas usando los métodos manual o automatizado descritos anteriormente para el ensayo de la Formalina. El ensayo de comportamiento adicional puede incluir la valoración de alodinia mecánica e hiperalgesia térmica. Durante el ensayo se administran compuestos previamente a inyección de agonista.

Modelo Adyuvante Completo de Freund (CFA, por sus siglas en inglés):

15 Se inyecta a los animales s.c. 100  $\mu$ l de adyuvante completo de Freund que contiene 100  $\mu$ g de cepa H37Ra *Mycobacterium tuberculosis* en la superficie plantar de la pata posterior derecha con anestesia de isoflurano. La hinchazón e inflamación son visibles en 1 h después de la administración. El ensayo no ofensivo puede empezar 24 h post-administración de CFA. En general se administran compuestos 0,5-12 h antes del ensayo.

Dolor agudo inducido por carragenina:

20 Se inyectó subcutáneamente a los animales 100  $\mu$ l de carragenina al 2% en la superficie plantar de la pata posterior derecha con anestesia de isoflurano. La hinchazón e inflamación son visibles en 1 h después de la administración. El ensayo no ofensivo puede empezar 3-24 h post-administración de carragenina (Hargreaves *et al.*, *Pain*, 32: 77-88, 1.988). En general se administran compuestos 0,5-12 h antes del ensayo.

Modelo de lesión por constricción crónica (modelo CCI o Bennett):

25 El modelo CCI se realiza según el método descrito por Bennett y Xie, *Pain*, 33: 87-107, 1.988. En pocas palabras, con anestesia de isoflurano, el nervio ciático derecho se expone a nivel medio del muslo derecho vía disección roma por el bíceps crural. Proximal a la bifurcación del nervio ciático, se eliminan aproximadamente 7 mm del nervio de tejido de adhesión y se atan 4 ligaduras sueltas de chromic gut 4.0 alrededor del nervio. El espaciado entre ligaduras es aproximadamente 1 mm. Se cierra la herida en capas y se cierra la piel con grapas o suturas no de seda. Los animales operados con placebo son tratados de manera idéntica con la excepción de que no se ligará el nervio ciático. El ensayo no ofensivo se puede realizar 7-21 días post cirugía. En general los compuestos se administran 0,5-12 h antes de ensayo.

Transección del nervio espinal (modelo SNT o Chung):

35 Se ponen ratas bajo anestesia de pentobarbital (60 mg/kg, i. p.), en una posición prono en una superficie estéril, plana. Se realiza una incisión en la línea media de L4-S2 y se separan los músculos paraespinales izquierdos de los procesos espinosos. Los nervios espinales L5 y L6 se ligan estrechamente con una sutura de seda tratada con silicio 4-0, según el método descrito por Kim y Chung, *Pain*, 50: 355-363, 1.992. Se preserva cuidadosamente el nervio espinal L4 de que se lesione quirúrgicamente. Se cierra la piel con pinzas para heridas y se devolvieron los animales a sus hogar-jaulas. Las ratas que presentaban déficits neurológicos postoperatorios prolongados o deficiente acicalado se excluyen de los experimentos. Se valora en los animales las respuestas no ofensivas previas a la cirugía (línea de referencia), después en diversos instantes del tiempo después de administración de los compuestos de ensayo. El ensayo no ofensivo se puede realizar 7-21 días post cirugía. En general los compuestos se administran 0,5-12 h antes del ensayo.

Neuropatía dolorosa inducida por la quimioterapia:

45 La neuropatía por quimioterapia es inducida por administración i. p. de 1 mg/kg de Taxol administrado una vez/día en 4 días alternos (dosis total = 4 mg/kg) (Polomano *et al.*, *Pain*, 94: 293-304, 2.001). El ensayo no ofensivo se puede realizar 9-30 días después del comienzo de la administración de Taxol. En general los compuestos se administran 0,5-12 h antes del ensayo.

Ensayo no ofensivo:

50 Alodinia mecánica: Se realiza ensayo de alodinia mecánica usando el método arriba-abajo de Dixon, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20: 441-462, 1.980, modificado para umbrales mecánicos por Chaplan *et al.*, *J. Neurosci. Methods* 53: 55-63, 1.994. Para valorar alodinia táctil, se pusieron ratas en compartimentos de plexiglás, claros, con suelo de malla de alambre y se dejó que se habituaran durante un periodo de al menos 15 minutos. Una vez habituadas, se presenta una serie de filamentos von Frey a la superficie plantar del pie (operado) izquierdo de cada rata. Cada presentación dura un periodo de 4-8 segundos o hasta que se observa comportamiento de retirada no ofensiva. El encogimiento de dolor, la retirada de la pata o el lamido de la pata se consideran respuestas de

comportamiento no ofensivo. El umbral de retirada del 50% se calculará usando el método descrito por Chaplan *et al.*, *J. Neurosci. Methods* 53: 55-63, 1.994.

Hiperalgnesia térmica: Se determinan latencias de retirada de la pata posterior a un estímulo térmico nocivo usando un aparato de ensayo plantar (Ugo Basile) siguiendo la técnica descrita por Hargreaves *et al.*, *Pain* 32: 77-88, 1.988.

5 El calor radiante adquirido se centra en la superficie plantar de la pata ipsilateral y se determina la latencia de retirada de la pata. Una latencia creciente de retirada de la pata demuestra inhibición de hiperalgnesia. Hiperalgnesia mecánica: Se puede usar el ensayo de presión de la pata para valorar la hiperalgnesia mecánica. Para este ensayo, se determinan los umbrales de retirada de la pata posterior (PWT, por sus siglas en inglés) a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (Ugo Basile) como se describe en Stein *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 451-455, 1.988.

10 Hiperalgnesia mecánica: Se puede usar el ensayo de presión de la pata para valorar hiperalgnesia mecánica. Para este ensayo, se determinan los umbrales de retirada de la pata posterior (PWT) a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (Ugo Basile) como se describe en Stein *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 451-455, 1.988. el peso máximo que se puede aplicar a la pata posterior se fija a 250 g y el punto final se toma como retirada completa de la pata. Se determina la PWT una vez para cada rata en cada instante del tiempo y sólo se ensaya la pata afectada (ipsilateral).

Alodinia fría: Para medir la alodinia fría se aplica una gota de acetona a la superficie plantar de la pata por la parte inferior del enrejado en que están de pie los animales usando una jeringa de Hamilton de 50 µl. se realiza el proceso 5 veces con un intervalo de 3 min entre cada vez. Se registrará agitación vigorosa como una respuesta positiva y se registra el tiempo empleado en agitación. Alternativamente, se puede ensayar alodinia fría usando el método del baño de agua fría en que se ponen los animales en un baño de agua fría con agua a una profundidad de 1,5-2,0 cm y a una temperatura de 3-4 grados centígrados y se cuenta el número de elevaciones de pata.

Distensión colo-rectal (CRD, por sus siglas en inglés):

25 Previamente a la inducción del modelo, se priva a los animales de alimento pero se les permite acceso a agua a voluntad durante 16 h previas a la inducción del modelo. Se une un globo de látex de 5 cm a un sistema de barostat constituido por un medidor de flujo y un programa de control de la presión por una longitud del tubo. Bajo anestesia de isoflurano, el globo se inserta en el colon distal por el ano a una distancia de 5 cm del ano y se pega a la base de la cola. Post-anestesia, se pone al animal no restringido en una jaula de polipropileno limpia y se deja que se aclimate durante 30 min. Se infla el globo progresivamente de 0-10 kPa (0-75 mm de Hg) en incrementos de 5 mm cada 30 segundos. El umbral de reacción colónica se define como la presión que induce la primera contracción abdominal. La contracción abdominal indicativa de dolor visceral está relacionada con encorvamiento, posición gibada, lamida del abdomen inferior, ondas de contracción repetidas de la musculatura oblicua ipsilateral con virajes hacia el interior de la pata trasera ipsilateral, estiramiento, aplastamiento del abdomen inferior contra el suelo (Wesselman, *Neurosci. Lett.*, 246: 73-76, 1.998). Alternativamente, se pueden poner los electrodos en la musculatura oblicua externa para registros electromiográficos de contracciones abdominales. En este caso, se cuantifica la actividad EMG durante el inflado del globo colónico. En general los compuestos se administran 0,5-12 h antes del ensayo.

Ensayo de retorcimiento de ácido acético :

40 Se administra i. p. una disolución al 0,6% de ácido acético (10 ml/kg) a ratas y se cuenta el número de opresiones abdominales en 30 min. En general los compuestos se administran 0,5-12 h antes del ensayo.

Registros de nervios aferentes de la vejiga:

45 Para determinar la función precisa de inhibición de receptores P2X3 y P2X2/3 en la respuesta de la micción, se examinará en compuestos de ensayo su capacidad para modular la señalización aferente de la vejiga urinaria. Se evalúan compuestos en la preparación de la vejiga urinaria/nervio pélvico descrita por Vlaskovska *et al.*, *J. Neuroscience*, 21: 5.670-7, 2.001 y Cockayne *et al.*, *J. Physiol.* 567: 621-39, 2.005. En pocas palabras, el tracto urinario completo unido a la vértebra inferior y los tejidos circundantes se aísla en conjunto y se perfunde en una cámara de registro con disolución de Krebs oxigenada (CO<sub>2</sub> al 5% y O<sub>2</sub> al 95%). Se cateteriza la vejiga por la uretra infusión intravenosa intraluminal. Se inserta un segundo catéter de doble lumen en la vejiga para medir la presión intraluminal y drenar la vejiga. Después de que se prepara la vejiga, el nervio pélvico que sale de la vértebra se disecciona y se ensarta con un electrodo de vidrio de succión. Se mide la actividad nerviosa usando métodos electrofisiológicos clásicos. Después de un periodo de estabilización de 60 min, se realizan distensiones en gradiente repetidas hasta que la respuesta aferente se estabiliza. Esta respuesta aferente estabilizada se usó para comparar la sensibilidad mecánica de aferentes de la vejiga entre diferentes grupos de tratamiento.

Ensayo de contracción de la vejiga isovolumétrico:

55 Se anestesiaron, traqueotomizaron y se canularon ratas Sprague-Dawley hembras en la arteria carótida y la vena femoral. Se accede a la vejiga urinaria por una incisión abdominal y se ligan los uréteres y se tranzan. Para mediciones de infusión intravenosa de fluido y presión, se canula la vejiga urinaria.

Post cirugía, se infunde la vejiga con disolución salina hasta que se provocan contracciones de la vejiga inducidas por volumen estable. Una vez que se obtienen volúmenes y frecuencias de contracción umbrales estables, se dosifica al animal compuesto y se mide la frecuencia de la contracción.

Modelos de recarga y cistitis de la función de la vejiga:

- 5 Se anestesiaron animales y se practicó cistometría cerrada transuretral como se describió previamente (Dmitrieva *et al.*, *Neuroscience* 78: 449-59, 1.997; Cockayne *et al.*, *Nature* 407: 1.011-5, 2.000). Se cateteriza la vejiga de manera transuretral con un catéter de polipropileno PE-10. Cada cistometrograma consiste en el llenado lentamente de la vejiga con disolución salina normal vía el catéter transuretral y registro después de la presión asociada al llenado vía un transductor de presión. Las contracciones mayores que un valor umbral predeterminado se interpretan como
- 10 contracciones de micción. Para cada cistometrograma, el volumen a que tienen lugar contracciones activas (umbral de micción) y se registra el número de contracciones por cistometrograma. Los efectos de los compuestos se determinan después.

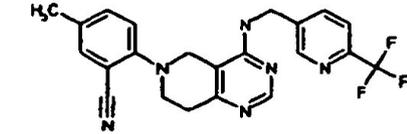
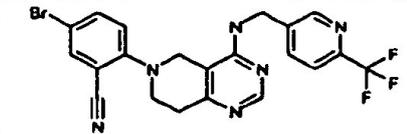
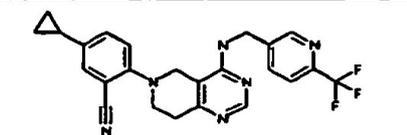
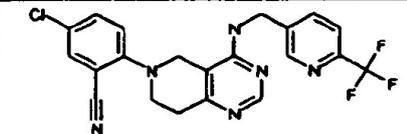
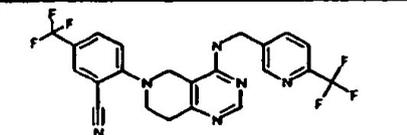
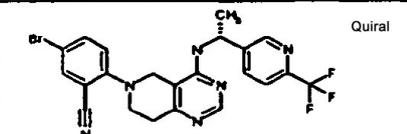
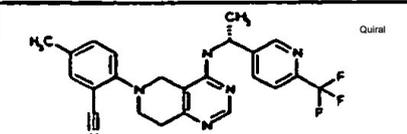
- 15 También se pueden obtener cistometrogramas en modelos de cistitis de animales en que se irritan las vejigas por inyección de ciclofosfamida (150 mg/kg, i. p.) 24 h previamente a cistometría o por infusión intravenosa de hasta 1 % de ácido acético durante la cistometría.

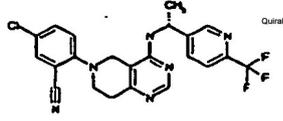
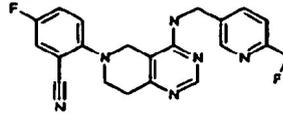
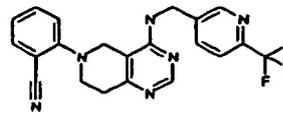
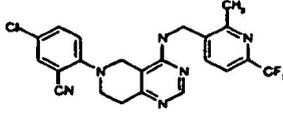
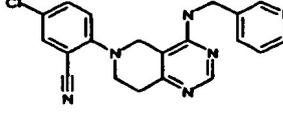
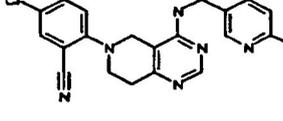
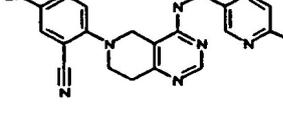
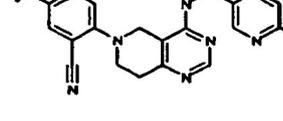
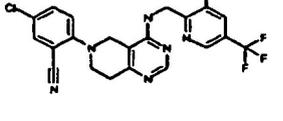
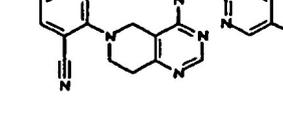
- 20 Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos proporcionados en la presente memoria y no se tienen que interpretar de ningún modo como limitantes de su alcance. En los ejemplos, todas las temperaturas son en grados Celsius (a menos que se indique de otro modo). Los compuestos que se pueden preparar según los métodos proporcionados en la presente memoria junto con sus datos de actividad biológica se presentan en la siguiente Tabla. Las síntesis de estos compuestos representativos se realizan según los métodos explicados anteriormente.

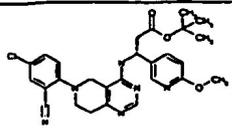
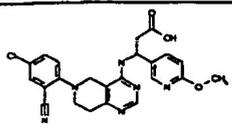
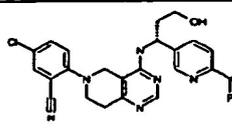
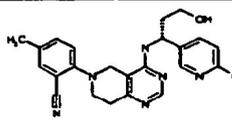
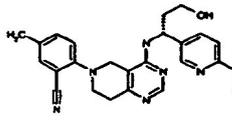
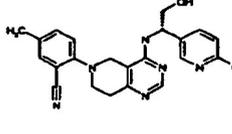
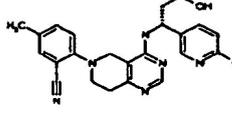
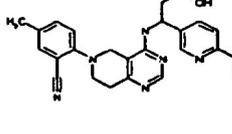
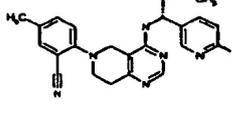
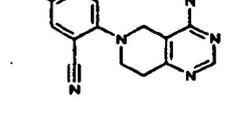
Compuestos ejemplares proporcionados en la presente memoria

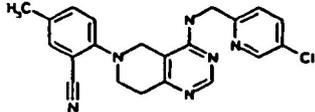
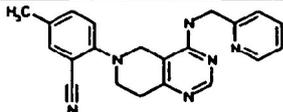
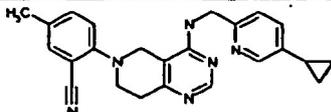
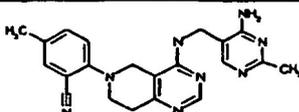
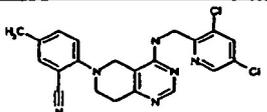
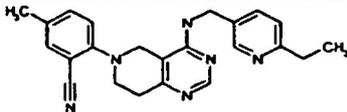
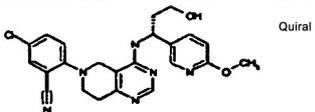
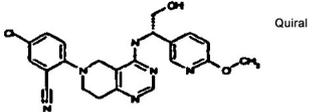
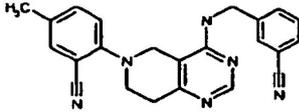
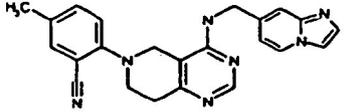
- 25 Los compuestos siguientes se pueden preparar según los métodos sintéticos descritos en la presente memoria. Se realizó un ensayo de absorción de calcio como se describió anteriormente y los resultados se muestran en la Tabla 1 en la que la actividad de cada compuesto se expresa en la Tabla 1 como sigue:

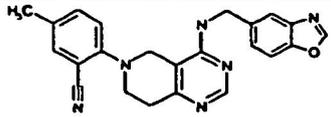
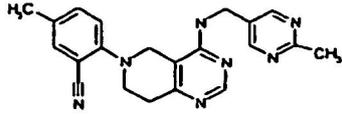
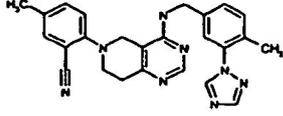
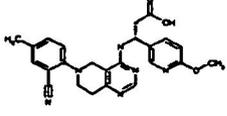
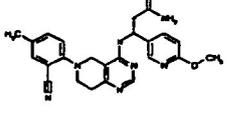
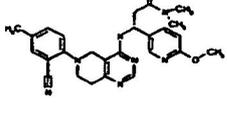
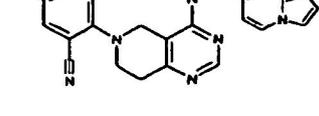
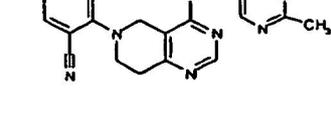
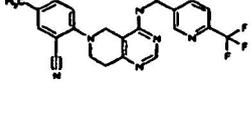
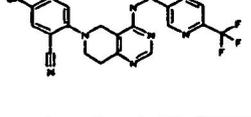
TABLA 1: 2-Cianofenil -compuestos heterocíclicos condensados ejemplares

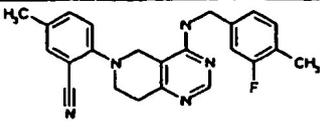
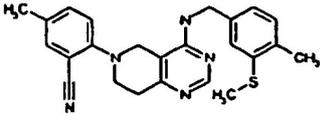
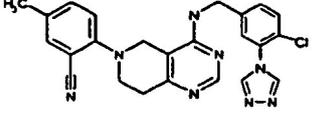
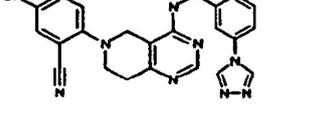
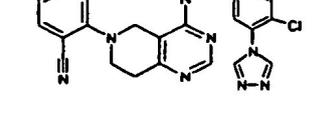
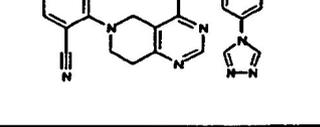
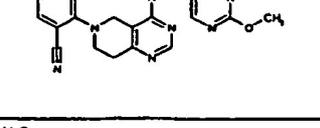
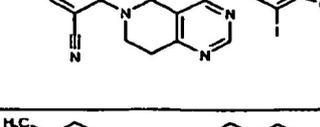
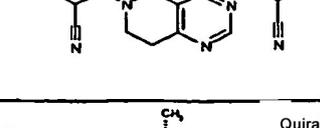
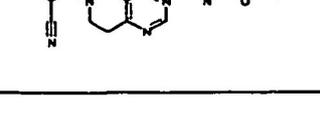
ID	ESTRUCTURA	PM	MS (obsd)	P2X3 IC <sub>50</sub> (nM)	P2X2/3 IC <sub>50</sub> (nM)
1		424,43	425,2	19	92
2		489,3	491,1	80	
3		450,47	451	870	
4		444,85	444,7	37	842
5		478,4	479,3	1840	
6		503,32	505	42	455
7		438,45	439,2	22	42

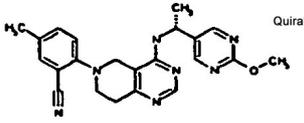
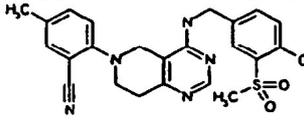
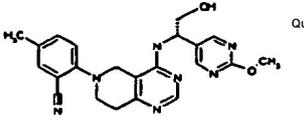
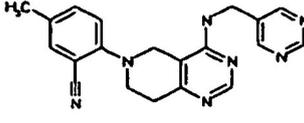
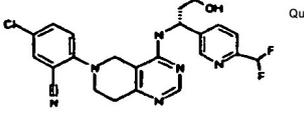
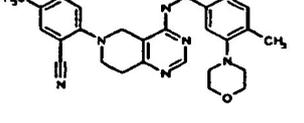
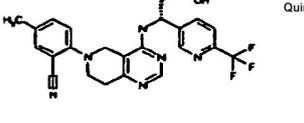
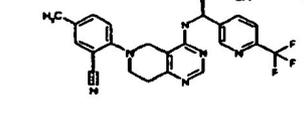
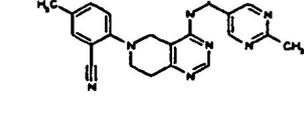
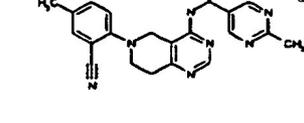
ID	ESTRUCTURA	PM	MS (obsd)	P2X3 IC <sub>50</sub> (nM)	P2X2/3 IC <sub>50</sub> (nM)
8		458,87	459,1	25	383
9		428,39	429,6	85	11432
10		410,4	411,2	63	1814
11		458,87	459	187	>10000
12		419,92	420,5	628	1190
13		406,88	407,1	59	169
14		451,33	453,1	78	325
15		386,46	387,4	9	27
16		479,29	481,1	91	1.128
17		444,85	445,3	118	4886

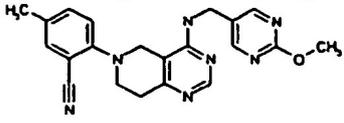
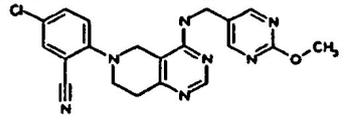
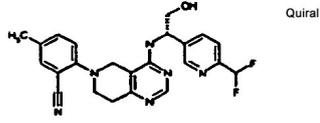
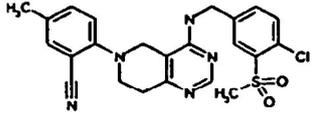
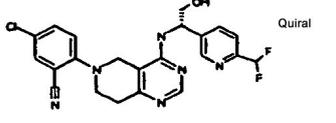
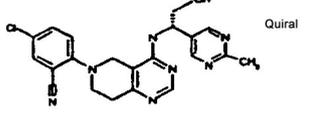
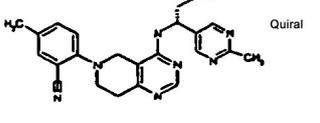
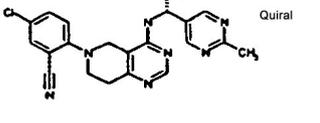
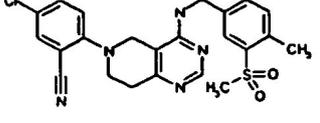
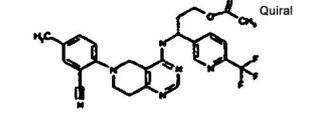
ID	ESTRUCTURA	PM	MS (obsd)	P2X3 IC <sub>50</sub> (nM)	P2X2/3 IC <sub>50</sub> (nM)
18	 Quiral	521,02	521,4	>10000	>10000
19	 Quiral	464,91		1379	>10000
20	 Quiral	488,9	489,2	90	903
21	 Quiral	414,51	415,5	12	31
22	 Quiral	450,49	451,2	13	43
23	 Quiral	416,48	417,5	6	28
24	 Quiral	430,51	431,3	14	20
25	 Quiral	468,48	469,4	55	136
26	 Quiral	430,51	431,2	43	397
27	 Quiral	390,88	391,4	11	25

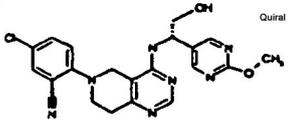
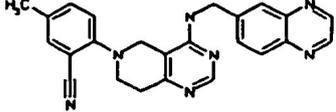
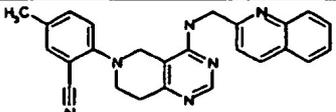
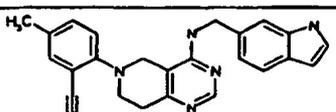
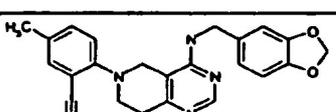
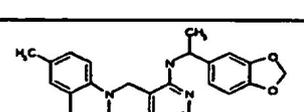
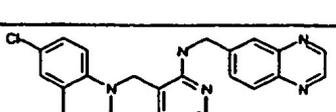
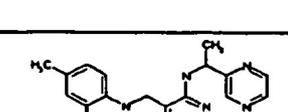
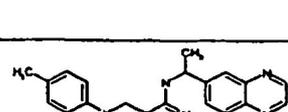
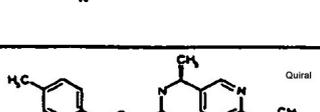
ID	ESTRUCTURA	PM	MS (obsd)	P2X3 IC <sub>50</sub> (nM)	P2X2/3 IC <sub>50</sub> (nM)
28		390,88	391,4	29	152
29		356,43	357,3	196	1674
30		396,5	397,3	236	377
31		386,46	387,5	16	92
32		425,32	425,3	41	50
33		384,48	385,3	38	127
34		450,93	451,3	33	105
35		436,9	437,4	23	200
36		380,45	381,3	183	1093
37		395,47	396,4	18	33

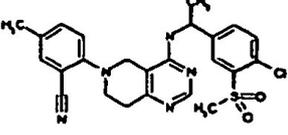
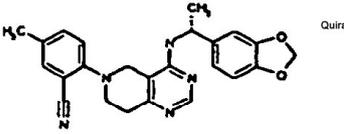
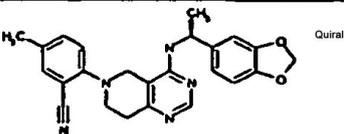
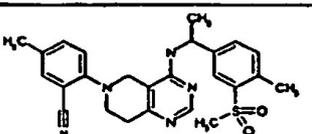
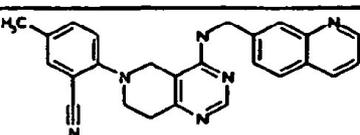
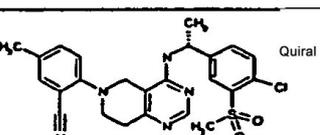
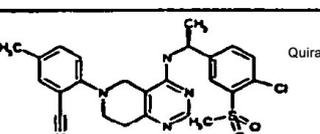
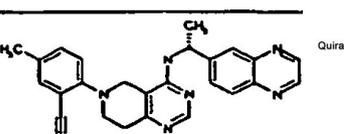
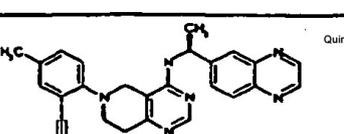
ID	ESTRUCTURA	PM	MS (obsd)	P2X3 IC <sub>50</sub> (nM)	P2X2/3 IC <sub>50</sub> (nM)
38		396,45	397,4	15	45
39		371,45	372,2	12	82
40		436,52	437,4	21	92
41		444,49		207	1676
42		443,51	444,4	26	174
43		471,56	472,5	302	2211
44		415,89	416,4	122	753
45		391,86	392,4	28	246
46		454,45	455,2	21	71
47		474,87	475,4	54	671

ID	ESTRUCTURA	PM	MS (obsd)	P2X3 IC <sub>50</sub> (nM)	P2X2/3 IC <sub>50</sub> (nM)
48		387,46	388,1	89	124
49		415,56	416,3	474	925
50		456,94	457,1	31	63
51		442,91	443,5	284	1015
52		477,36	476,8	41	286
53		422,49	423,4	65	324
54		402,46	403	32	62
55		495,36	496,4	512	1296
56		394,48	395	63	82
57		421,89	422,4	34	1.724

ID	ESTRUCTURA	PM	MS (obsd)	P2X3 IC <sub>50</sub> (nM)	P2X2/3 IC <sub>50</sub> (nM)
58		401,47	402	10	164
59		447,56	448,6	16	55
60		417,47	418,4	14	130
61		399,5	400,4	101	1346
62		470,91	471,3	32	273
63		454,58	455,4	96	1.121
64		468,48	469,4	23	59
65		468,48	469,3	806	5419
66		385,47	386,1	14	30
67		385,47	385,9	486	3797

ID	ESTRUCTURA	PM	MS (obsd)	P2X3 IC <sub>50</sub> (nM)	P2X2/3 IC <sub>50</sub> (nM)
68		387,44	388,3	13	42
69		407,86	407,8	42	224
70		436,46	437,3	7	33
71		467,98	468,4	37	120
72		456,88	457,2	16	404
73		421,89	422,5	15	225
74		401,47	402,3	7	61
75		405,89	406,3	15	180
76		467,98	468,4	40	241
77		510,52	511,2	130	536

ID	ESTRUCTURA	PM	MS (obsd)	P2X3 IC <sub>50</sub> (nM)	P2X2/3 IC <sub>50</sub> (nM)
78		437,89	438,2	42	854
79		407,48	408,2	34	67
80		406,49	407,3	156	263
81		394,48	395,3	423	2163
82		399,45	400,3	56	310
83		413,48	413,9	54	125
84		427,9	428,2	125	478
85		371,45	372,2	37	663
86		421,51	421,9	75	276
87		401,47	401,8	481	5363

ID	ESTRUCTURA	PM	MS (obsd)	P2X3 IC <sub>50</sub> (nM)	P2X2/3 IC <sub>50</sub> (nM)
88		482,01	482,2	36	19
89		413,48	414,4	15	19
90		413,48	414,4	2206	7074
91		461,59	462,3	23	45
92		406,49	407,3	20	24
93		482,01	482,3	17	12
94		482,01	482,3	430	4546
95		421,51	422,5	15	45
96		421,51	422,5	570	>10000

Evaluación farmacocinética de compuestos después de administración intravenosa y oral en ratas.

Se aclimataron ratas Sprague-Dawley macho durante al menos 24 horas previamente a iniciación del experimento. Durante el periodo de aclimatación, se suministró a todos los animales alimento y agua a voluntad. Sin embargo, se retiró el alimento pero no agua de las jaulas de los animales al menos 12 horas antes de la iniciación del experimento. Durante las primeras 3 horas de experimentación, se suministró a los animales sólo agua a voluntad. Al menos se ensayan tres animales cada vez para dosis intravenosa y oral. Para formulación intravenosa, se disolvieron compuestos (0,25 a 1 mg/ml) en una mezcla de dimetilsulfóxido al 3%, PEG 400 al 40% y el porcentaje restante de Captisol al 40% en agua (p/v). Se pesaron los animales antes de la dosificación. El peso corporal determinado se usa para calcular el volumen de la dosis para cada animal.

Volumen de la dosis (ml/kg) = 1 mg/kg/concentración de la formulación (mg/ml).

En los casos en que las concentraciones de la formulación sean menores que 0,5 mg/ml, el volumen de la dosis es aproximadamente 2 ml/kg.

Para formulación oral, se suspenden los compuestos de esta invención (0,5 a 0,75 mg/ml) en una mezcla de 5% de 10% de Tween 80 en agua (v/v) y 95% de metilcelulosa al 0,5 % en agua (p/v). Se dosifican típicamente ratas PO por alimentación forzada oral después de la misma fórmula del volumen de la dosis que IV para conseguir un nivel de dosis de 1 a 5 mg/kg. Para la dosificación IV, se recogen muestras de sangre (usando una jeringa pre-heparinizada) vía el catéter de la vena yugular a los 2, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 480 y 1.440 minutos post dosificación. Para dosificación PO, se recogen muestras de (usando una jeringa pre-heparinizada) vía el catéter de la vena yugular antes de dosificación y a los 5, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 480 y 1.440 minutos post dosificación. Se obtienen aproximadamente 250 µl de sangre en cada instante del tiempo del animal. Se reemplazan volúmenes iguales de disolución salina normal al 0,9% para evitar deshidratación. Se mantienen las muestras de sangre completa sobre hielo hasta centrifugación. Después se centrifugan las muestras de sangre a 1.466 rad/s (14.000 rpm) durante 10 minutos a 4°C y se transfiere la capa de plasma superior a un vial limpio y se almacena a -80°C. Después se analizan las muestras de plasma resultantes por espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida. Después de la medición muestras de plasma y dosificación de disoluciones, se representa gráficamente la curva de concentración de plasma frente al tiempo. Se calcula la exposición del plasma como el área bajo la curva de concentración-tiempo extrapolada a tiempo infinito ( $ABC_{inf}$ ). El  $ABC_{inf}$  se promedia y la biodisponibilidad oral (%F) para animal individual se calcula como:

$ABC_{inf}(PO)/ABC_{inf}(IV)$ , normalizada a sus respectivos niveles de dosis.

El %F se puede indicar como el %F medio de todos los animales dosificados por vía oral con el compuesto de la invención al nivel especificado.

Unión a proteínas plasmáticas

La unión a proteínas plasmáticas de compuestos de invención se mide en plasma humano y de rata, respectivamente. Se prepara una disolución patrón del compuesto ensayado en 1 mg/ml en disolución de DMSO. Se adiciona la disolución patrón al plasma de la muestra para ensayo en blanco para conseguir una concentración final de compuesto a 1 µg/ml para ensayo. Se usa el método de diálisis de equilibrio (El dializador de equilibrio-96TM MWCO 5K Daltons, Aparato Harvard) para el propósito de ensayo.

El plasma adicionado al compuesto (a 1 µg/ml) y tampón de fosfato (0,1 M, pH 7,4), 200 µl cada uno, se añaden en los lados opuestos de la membrana de un dializador de equilibrio de 96 pozos, respectivamente. La placa del dializador se cubre y se incuba durante la noche (16 h) a 37°C en el rotor-incubador de 8 placas (rotor de 8 placas Big Shot III, Aparato Harvard). Se toman alícuotas (100 µl) de los compartimentos del plasma y el tampón, respectivamente. Se eliminan los efectos de matriz por adición del mismo volumen de plasma de la muestra para ensayo en blanco a las muestras de los compartimentos del tampón y añadiendo el mismo volumen de tampón de fosfato a las muestras de los compartimentos de plasma. Se extraen las muestras usando el procedimiento de precipitación - extracción de proteínas (3:1) regular (acetónitrilo con patrón interno). Se toman los sobrenadantes para análisis LC/MS/MS. El porcentaje de unión plasma-proteína se puede calcular usando el siguiente método:

$$\%Libre = [Fármaco Libre/Fármaco Total]*100 = [(Área de Pico)_{tampón} / (Área de Pico)_{plasma}] * 100$$

$$\%Ligado = 100 - \%Libre.$$

A partir de la descripción anterior, se producirán diversas modificaciones y cambios en las composiciones y los métodos proporcionados en la presente memoria para los expertos en la materia. Todas esas modificaciones que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se destinan a estar incluidas en la misma.

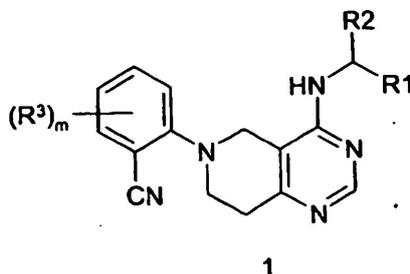
Al menos algunos de los nombres químicos de los compuestos de la invención como se proporcionan y se explican en esta solicitud, pueden haber sido generados sobre una base automatizada por uso de un programa informático

de denominación química comercialmente disponible y no se han verificado de manera independiente. Programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de denominación Lexichem vendida por Open Eye Software, Inc. y la herramienta Autonom Software vendida por MDL, Inc. En el caso en que el nombre químico indicado y la estructura representada difieran, dominará la estructura representada.

- 5 Las estructuras químicas mostradas en la presente memoria se prepararon usando ISIS<sup>®</sup>/DRAW. Cualquier valencia abierta que aparezca sobre un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras en la presente memoria indica la presencia de un átomo de hidrógeno. En el caso en que exista un centro quiral en una estructura pero no se muestre estereoquímica específica para el centro quiral, se incluyen en la estructura los dos enantiómeros asociados con la estructura quiral.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula 1:

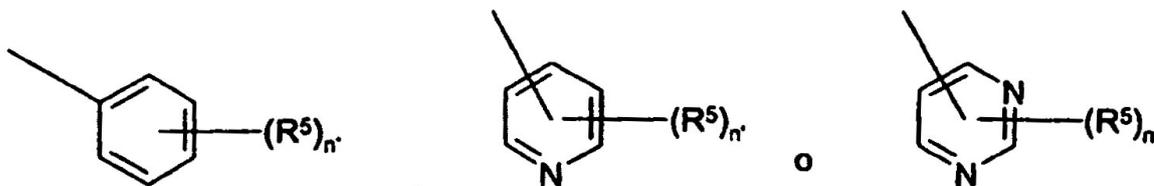


en el que:

5  $R^1$  es cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos  $R^4$  o

cuando  $R^1$  está sustituido y seleccionado de: quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalina, metilendioxfenilo, imidazopiridilo, benzoxazolilo e indolilo, entonces  $R^1$  está sustituido con Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CPh, CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>-N-morfolino, CH<sub>2</sub>-N-(4-Me-piperidino), NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, t-Bu, SMe, CH=CH-CO<sub>2</sub>H, SOMe, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>Me, ciclopropilo o

10 cuando  $R^1$  es



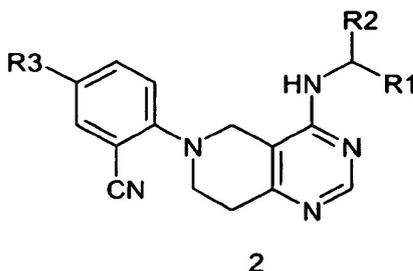
15 entonces el subíndice  $n'$  es seleccionado de 1-5 y cada  $R^5$  es seleccionado independientemente de: hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, acilamino sustituido o no sustituido, alquilamino sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, alquilarilamino sustituido o no sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, amino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinilo sustituido, sulfanilo sustituido, azido, carbamoilo sustituido o no sustituido, carboxilo, ciano, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, dialquilamino sustituido o no sustituido, halo, heteroariloxi, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, nitro y tior;

20  $R^2$  es H, alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido;

25 cada  $R^3$  y  $R^4$  es seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, acilo, acilamino, alquilamino, alquiltio, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilarilamino, arilalquilo, amino, arilo, arilalquilo, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinilo sustituido, sulfanilo sustituido, azido, carbamoilo, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, dialquilamino, halo, heteroariloxi, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, nitro y tior;  $m$  es 1, 2, 3 ó 4 o  $R^3$  es alquilo sustituido

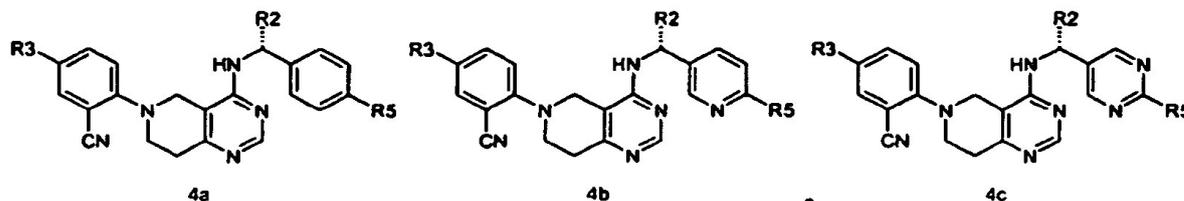
o una sal, solvato, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto según la fórmula 2:





13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es según la fórmula 4a, 4b o 4c:



y en el que R<sup>2</sup> es como en la reivindicación 1; R<sup>3</sup> es como en la reivindicación 2 y R<sup>5</sup> como en la reivindicación 9.

5 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en el que cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de: H, Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, t-Bu, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y SO<sub>3</sub>Me.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en el que R<sup>5</sup> es H, Cl, F, Me, CF<sub>3</sub> u OMe.

10 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R<sup>2</sup> se selecciona de: H, Me, Et, n-Pr, t-Bu, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>OMe y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R<sup>2</sup> se selecciona de CH<sub>2</sub>NR<sup>2'</sup>R<sup>2''</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>2'</sup>R<sup>2''</sup> y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>2'</sup>R<sup>2''</sup> y en el que R<sup>2'</sup> y R<sup>2''</sup> se pueden unir entre sí para formar un anillo heterocíclico.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R<sup>2</sup> se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo.

15 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R<sup>2</sup> es Me.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

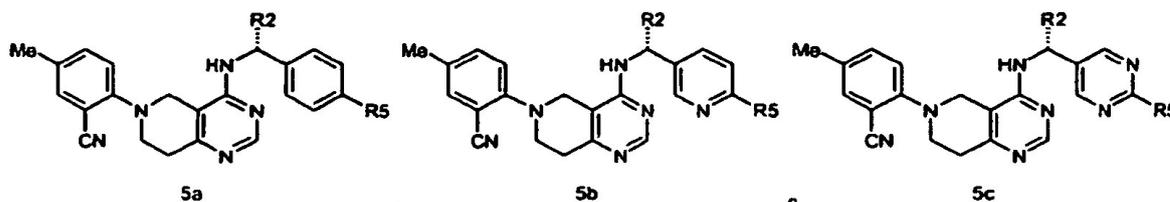
21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que R<sup>3</sup> es alquilo sustituido o no sustituido.

22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que R<sup>3</sup> es Me o CF<sub>3</sub>.

20 23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que R<sup>3</sup> es halo.

24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que R<sup>3</sup> es Cl.

25. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es según la fórmula 5a, 5b o 5c:



y en el que R<sup>2</sup> es como en la reivindicación 1 y R<sup>5</sup> como en la reivindicación 9.

25 26. Un compuesto según la reivindicación 25, en el que R<sup>2</sup> es: H, Me, Et, CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

27. Un compuesto según la reivindicación 25, en el que R<sup>5</sup> es: H, Cl, F, Me, CF<sub>3</sub> u OMe.

28. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

5-Metil-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;

5-Bromo-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;

30 5-Ciclopropil-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;

5-Cloro-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;

5-Trifluorometil-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;

- 5-Bromo-2-{4-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 5-Metil-2-{4-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 5-Fluoro-2-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 5 2-{4-[(6-Trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(6-dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 5-Bromo-2-{4-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 10 2-{4-[(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(5-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- Éster terc-butílico del ácido (R)-3-[6-(4-cloro-2-ciano-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico;
- 15 Ácido (R)-3-[6-(4-cloro-2-ciano-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)propiónico;
- 5-Cloro-2-{4-[(R)-3-hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 2-{4-[(R)-3-Hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 20 2-{4-[(R)-1-(6-Difluorometil-piridin-3-il)-3-hidroxi-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 2-{4-[(S)-2-Hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 2-{4-[(R)-3-Hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 2-{4-[3-Hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metilbenzoniitrilo;
- 25 2-{4-[(S)-2-Metoxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 2-{4-[(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 2-{4-[(5-Cloro-piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 5-Metil-2-{4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 2-{4-[(5-Ciclopropil-piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 30 2-{4-[(4-Amino-2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 2-{4-[(3,5-Dicloro-piridin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 2-{4-[(6-Etil-piridin-3-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(R)-3-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 5-Cloro-2-{4-[(S)-2-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;
- 35 2-(4-(3-Ciano-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-5-metil-benzoniitrilo;
- 2-{4-[(Imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 2-{4-[(Benzooxazol-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzoniitrilo;
- 5-Metil-2-{4-[(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzoniitrilo;

- 5-Metil-2-[4-(4-metil-3-[1.2.4]triazol-1-il-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- Ácido (R)-3-[6-(2-ciano-4-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico;
- 5 (R)-3-[6-(2-Ciano-4-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propionamida;
- (R)-3-[6-(2-Ciano-4-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-{6-metoxi-piridin-3-il)-N,N-dimetil-propionamida;
- 5-Cloro-2-[4-[(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-[4-[(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 10 2-[4-[(S)-2-Hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-[4-[(S)-2-hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 2-[4-(3-Fluoro-4-metil-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 15 5-Metil-2-[4-(4-metil-3-metilsulfanil-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 2-[4-(4-Cloro-3-[1.2.4]triazol-4-il-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il] -5 -metil-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-[4-(3-[1.2.4]triazol-4-il-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-[4-(4-cloro-3-[1.2.4]triazol-4-il-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 5-Metil-2-[4-(3-[1.2.4]triazol-4-il-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 20 2-[4-[(4-Amino-2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 2-[4-(3-Yodo-4-metil-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-[4-[(R)-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 2-[4-[(R)-1-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 2-[4-(3-Metanosulfonil-4-metil-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 25 2-[4-[(S)-2-Hidroxi-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il] -5-metil-benzonitrilo;
- 2-[4-[(2-Isopropil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il] -5-metil-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-[4-[(R)-1-(6-difluorometil-piridin-3-il)-3-hidroxi-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 5-Metil-2-[4-(4-metil-3-morfolin-4-il-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;
- 30 2-[4-[(R)-3-Hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 2-[4-[(S)-3-Hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 5-Metil-2-[4-[(R)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il] -benzonitrilo;
- 35 5-Metil-2-[4-[(S)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il] -benzonitrilo;
- 2-[4-[(2-Metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-[4-[(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il] -benzonitrilo;
- 2-[4-[(S)-1-(6-Difluorometil-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 40 2-[4-(4-Cloro-3-metanosulfonil-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;
- 5-Cloro-2-[4-[(S)-1-(6-difluorometil-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-

benzonitrilo;

5-Cloro-2-{4-[(S)-2-hidroxi-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il} -benzonitrilo;

2- {4-[(S)-2-Hidroxi-1 -(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;

5-Cloro-2-{4-[(R)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il} -benzonitrilo;

5 5-Cloro-2-[4-(3-metanosulfonil-4-metil-bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;

Éster (R)-3-[6-{2-ciano-4-metil-fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propílico del ácido acético;

5-Cloro-2-{4-[(S)-2-hidroxi-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;

5-Metil-2-{4-[(quinoxalin-6-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;

10 5-Metil-2-{4-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;

2-{4-[(1H-Indol-6-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}- 5-metil-benzonitrilo;

2-{4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;

2-[4-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;

5-Cloro-2-{4-[(quinoxalin-6-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-benzonitrilo;

15 5-Metil-2-[4-(1-pirazin-2-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;

5-Metil-2-[4-(1-quinoxalin-6-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]- benzonitrilo;

2-{4-[(S)-1-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;

2-{4-[1-{4-Cloro-3-metanosulfonil-fenil}-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il} -5-metil-benzonitrilo;

2-[4-((R)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-metil-benzonitrilo;

20 2-[4-((S)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]- 5-metil-benzonitrilo;

2-{4-[1-(3-Metanosulfonil-4-metil-fenil)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}- 5-metil-benzonitrilo;

5-Metil-2-{4-[(quinolin-7-ilmetil)-amino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}- benzonitrilo;

2-{4-[(R)-1-(4-Cloro-3-metanosulfonil-fenil)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-5-metil-benzonitrilo;

2-{4-[(S)-1-(4-Cloro-3-metanosulfonil-fenil)-etilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il} -5-metil-benzonitrilo;

25 5-Metil-2-[4-((R)-1-quinoxalin-6-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo y

5-Metil-2-[4-((S)-1-quinoxalin-6-il-etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo;

o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

29. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 -28.

30 30. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-28, para uso como producto farmacéutico.

31. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-28, para uso en un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada de: dolor incluyendo dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor crónico, dolor dental y cefalea incluyendo migraña, cefalea en brotes y cefalea por tensión, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple; enfermedades y afecciones que están mediadas por o resultan de neuroinflamación, lesión cerebral traumática y encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados centralmente, depresión manía, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño y trastornos cognitivos; disfunción de la próstata, la vejiga y el intestino, incontinencia urinaria, vacilación urinaria, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia prostática benigna y enfermedad del intestino inflamado; enfermedad y trastornos respiratorios y de las vías respiratorias, rinitis alérgica, asma y enfermedad reactiva de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades y trastornos que están mediados por o dan como resultado inflamación, artritis, artritis reumatoide y artrosis, infarto agudo de miocardio, diversas enfermedades y trastornos autoinmunitarios; uveítis y aterosclerosis; escozor / prurito, soriasis; obesidad; trastornos lipídicos; cáncer; tensión arterial; afecciones de lesión de la médula espinal que resultan de o están

relacionadas con disfunción inmunitaria y trastornos renales.

32. El compuesto para uso en un método según la reivindicación 31, en el que el dolor es dolor visceral.

5 33. El compuesto para uso en un método según la reivindicación 32, en el que el dolor visceral está asociado con enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino inflamado, pancreatitis, trastornos ginecológicos o urológicos.