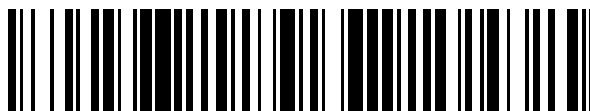


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 718**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2011** **E 11730637 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014** **EP 2590974**

54 Título: **Derivados de tetrahidro-pirido-pirimidina**

30 Prioridad:

06.07.2010 US 361589 P

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

16.09.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

COOKE, NIGEL GRAHAM;
FERNANDES GOMES DOS SANTOS, PAULO;
GRAVELEAU, NADEGE;
HEBACH, CHRISTINA;
HÖGENAUER, KLEMENS;
HOLLINGWORTH, GREGORY;
SMITH, ALEXANDER BAXTER;
SOLDERMANN, NICOLAS;
STOWASSER, FRANK;
STRANG, ROSS;
TUFILLI, NICOLA;
VON MATT, ANETTE;
WOLF, ROMAIN y
ZECRI, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 494 718 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

Derivados de tetrahidro-pirido-pirimidina

Campo de la invención

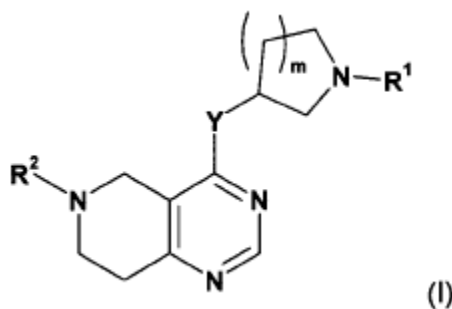
- 5 La invención se relaciona con la preparación y uso de nuevos derivados de tetrahidro-pirido-pirimidina como candidatos de fármacos en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable con valiosas propiedades como fármaco, tales como por ejemplo, la estabilidad metabólica y la farmacocinética adecuadas, la forma para la modulación, de forma notable la inhibición de la actividad o la función de la familia de fosfoinositida 3' OH quinasa (de aquí en adelante PI3K)

Antecedentes de la invención

- 10 La invención se relaciona con el tratamiento, bien sea solo o en combinación, con uno o más de otros compuestos farmacológicamente activos, de las enfermedades relacionadas con PI3K que incluye pero no se limita a trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, como el asma y COPD, rechazo del trasplante, por ejemplo, cánceres de origen hematopoyético o tumores sólidos. La invención también se relaciona con el tratamiento, bien sea solo o en combinación, con uno o más otros compuestos
- 15 farmacológicamente activos, incluye métodos de tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos en los que una o más de las funciones de las células B tales como la producción de anticuerpos, la presentación de antígenos, la producción de citoquinas o la organogénesis linfóide son anormales o son indeseables incluyendo la artritis reumatoide, pemphigus vulgaris, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis asociada a ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), hiperagudo mediado por células B, rechazo de trasplante agudo u crónico y cánceres de origen hematopoyético, incluyendo pero no limitado a mieloma múltiple; leucemia mielogenosa aguda; leucemia mielogenosa crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no Hodgkin; linfomas; policitemia vera;
- 20 trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Waldenström.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la invención se relaciona con compuestos de tetrahidro-pirido-pirimidina de la fórmula (I) y / o sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



- 30 en donde

Y es seleccionado de O u NR³;

R¹ es seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, o

-C(O)-R⁴

- 35 en donde

R⁴ es seleccionado de C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxio-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alquilsulfonil-C₁-C₈-alquilo, heterociclilo, heterociclilo-oxi, heterociclilo-C₁-C₈-alquilo, C₃-C₁₂-cicloalquilo, C₃-C₁₂-cicloalquil-C₁-C₈-alquilo, heteroarilo, heteroarilo-oxi, heteroarilo-C₁-C₈-alquilo, hidroxio, C₁-C₈-alcoxi, amino, NC₁-C₈-alquil-amino o N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino,

en donde "C₁-C₈-alquilo" en N-C₁-C₈-alquil-amino y N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino puede ser no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo o C₁-C₄-alcoxi;

5 en donde "C₃-C₁₂-cicloalquilo" en C₃-C₁₂-cicloalquilo y C₃-C₁₂-cicloalquil-C₁-C₈-alquilo puede ser no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

10 en donde el "heterociclilo" es seleccionado de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

15 en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, también pueden ser opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación;

en donde el "heteroarilo se selecciona de

20 furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolili, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

25 en donde "heteroarilo" puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente, también pueden estar oxidados a diversos estados de oxidación;

30 R² es seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, NC₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

R³ es seleccionado de H, C₁-C₄-alquilo o halo-C₁-C₄-alquilo; y

m es seleccionado de 0 o 1.

Descripción de los dibujos

35 La Figura 1 divulga el Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la sal de citrato del Ejemplo 1

La Figura 2 divulga el Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la sal de fumarato del Ejemplo 1

La Figura 3 divulga el Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la sal de napadisilato del Ejemplo 1

La Figura 4 divulga el Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la sal de fosfato del Ejemplo 67

La Figura 5 divulga el Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la sal de HCL del Ejemplo 67

40 La Figura 6 divulga el Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la sal de hipurato del Ejemplo 67

La Figura 7 divulga el Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la forma anhidra del Ejemplo 1

La Figura 8 divulga el Patrón de Difracción en Polvo de rayos X del trihidrato del Ejemplo 1

La Figura 9 divulga el Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la forma anhidra del Ejemplo 67

Descripción detallada de la invención

Cualquier fórmula dada aquí pretende representar hidratos, solvatos, y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos.

- 5 A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la invención" se refiere a compuestos de fórmula (I) y subfórmulas de los mismos, sales de los compuestos, hidratos o solvatos de los compuestos, las sales de los compuestos, así como los estereoisómeros (incluyendo diastereómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo las sustituciones de deuterio).

Tal como se utiliza aquí, el término "un", "una", "el/la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención, especialmente en el contexto de las reivindicaciones, deben considerarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto.

- 10 Todos los métodos descritos aquí pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa aquí en este documento o sea contradicho de otra manera claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo, por ejemplo, "tal como", provisto aquí pretende solamente ilustrar mejor la invención y no coloca una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra forma.

- 15 La invención puede ser apreciada más completamente con referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos concluyentes. Tal como se utiliza aquí, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se utiliza aquí en su sentido abierto no limitante. Donde se mencionan compuestos de fórmula I, esto se entiende que incluye también los tautómeros y N-óxidos de los compuestos de fórmula I.

- 20 Los tautómeros, tales como tautómeros entre forma ceto y enol, forma lactama y lactima, forma amida y forma de ácido imídico o de forma enamina y forma imina, pueden estar presentes por ejemplo en la porción R^1 o R^2 de los compuestos de fórmula I. Los átomos de nitrógeno del núcleo tetrahidro-piridopirimidina de los compuestos de fórmula I, así como residuos heterocíclico y heteroarilo que contienen nitrógeno pueden formar N-óxidos.

Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, y similares, este se toma para significar también un compuesto único, sal, o similar.

- 25 Los términos generales usados aquí anteriormente y de aquí en adelante tienen preferiblemente dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

- 30 Tal como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural hidrocarburo, ramificada completamente saturada, incluyendo la ramificación simple o múltiple, o no ramificada que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se provea otra cosa, alquilo se refiere a unidades estructurales hidrocarburo que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares. Típicamente, los grupos alquilo tienen de 1-7, más preferiblemente de 1-4 átomos de carbono.

- 35 Tal como se usa aquí, el término "halo- alquilo" se refiere a un alquilo como se define aquí, el cual es sustituido por uno o más grupos halo tal como se define aquí. El halo-alquilo puede ser mono-halo-alquilo, di-halo-alquilo o poli-halo-alquilo incluyendo per-haloalquilo. Un mono-halo-alquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos di-halo-alquilo y poli-haloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Típicamente el poli-halo-alquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Los ejemplos no limitantes de halo-alquilo incluyen fluoroalquilo, di-fluoro-metilo, tri-fluorometilo, cloro-metilo, di-cloro-metilo, tri-cloro-metilo, penta-fluoro-etilo, hepta-fluoropropilo, di-fluoro-cloro-metilo, di-cloro-fluoro-metilo, di-fluoro-etilo, di-fluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un per-halo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos halo.

- 45 Tal como se utiliza aquí, el término "heterocíclico" o "heterocíclico" se refiere a un anillo o sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o de 7 a 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, donde el N y S pueden también opcionalmente ser oxidados a diversos estados de oxidación. El "heterocíclico" puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. El "heterocíclico" puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen oxirano, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, 2,3-dihidrotiofeno, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo y oxepanilo.

- 50 Tal como se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo de 4-, 5-, 6-, o 7 miembros monocíclico, o de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, o 12 miembros bicíclicos o 10-, 11-, 12-, 13-, 14- o 15 miembros tricíclicos insaturados que lleva el mayor número posible de enlaces dobles conjugados en el anillo (s), que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el N y S pueden también opcionalmente ser oxidados a diversos estados de oxidación. El "heteroarilo" puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. El

"heteroarilo" puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heteroarilo incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,3,5-triazinilo.

Tal como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclicos saturados o parcialmente insaturados, bicíclico o grupos hidrocarburo tricíclicos de 3-12 átomos de carbono. A menos que se provea otra cosa, cicloalquilo se refiere a grupos de hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 10 átomos de carbono del anillo o entre 3 y 7 átomos de carbono del anillo. Grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen octahidroindilo, decahidronaftilo. Hidrocarburo tricíclico de ejemplo biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo [2.2.1]heptilo, biciclo [2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octi. Grupos hidrocarburo tetracíclicos de ejemplo incluyen adamantilo.

Tal como se usa aquí, el término "oxi" se refiere a un grupo de enlazamiento -O-.

Tal como se usa aquí, el término "carboxi" o "carboxilo" es -COOH.

Tal como se usa aquí, todos los sustituyentes están escritos de manera que muestra el orden de los grupos funcionales (grupos) de los que están compuestos. Los grupos funcionales son definidos aquí anteriormente.

El "Tratamiento" incluye el tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico, así como el retraso de la progresión de una enfermedad o trastorno.

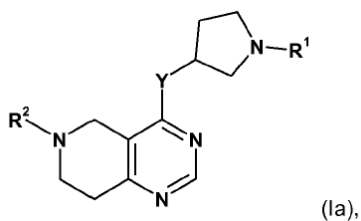
El término "Combinación" se refiere a cualquiera de una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un kit de partes para la administración combinada donde un compuesto de la fórmula (I) y un asociado de combinación (por ejemplo, otro fármaco como se explica más adelante, también denominado como "agente terapéutico" o "coagente") se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los asociados de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico. Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares tal como se utilizan aquí pretenden abarcar la administración del asociado de combinación seleccionado a un sujeto individual que así lo requiere, por ejemplo un paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no se administran necesariamente mediante la misma ruta de administración o al mismo tiempo. El término "combinación farmacéutica" tal como se utiliza aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) y un asociado de combinación, se administran ambos a un paciente simultáneamente en la forma de una entidad o dosificación individual. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula (I) y un asociado de combinación, se administran ambos a un paciente como entidades separadas bien sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites específicos de tiempo; en donde tal administración provee niveles efectivos terapéuticamente de los dos componentes en el cuerpo del paciente. Esto último se aplica también a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

Se describen aquí diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características específicas para proveer realizaciones adicionales.

La invención se relaciona además con profármacos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I). Particularmente, la presente invención también se relaciona con profármacos de un compuesto de fórmula I como se define aquí, que convierten *in vivo* al compuesto de fórmula I como tal. Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I, se entiende por lo tanto como referencia también a los correspondientes profármacos del compuesto de fórmula I, según sea apropiado y conveniente.

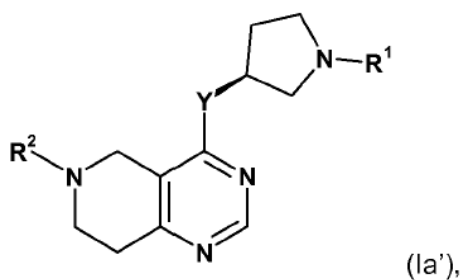
La invención se relaciona además con metabolitos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I).

En una realización, la invención provee un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado de un compuesto de la fórmula (Ia)



en donde R¹, R² e Y son como se definió anteriormente.

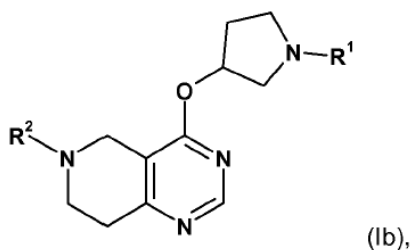
En una realización, la invención provee un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado de un compuesto de la fórmula (Ia')



5

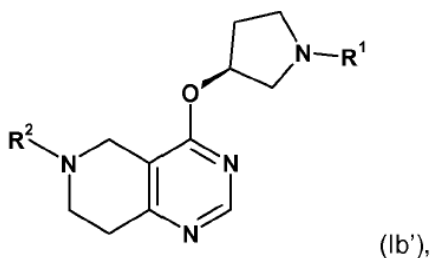
en donde R¹, R² e Y son como se definió anteriormente

En otra realización, la invención provee un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado de un compuesto de la fórmula (Ib)



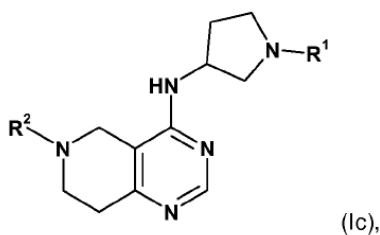
10 en donde R¹ y R² son como se definió anteriormente.

En otra realización, la invención provee un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado de un compuesto de la fórmula (Ib')



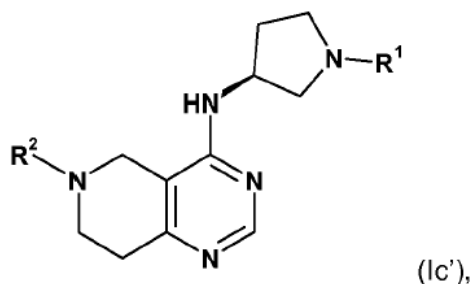
en donde R¹ y R² son como se definió anteriormente.

15 En otra realización, la invención provee un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado de un compuesto de la fórmula (Ic)



en donde R^1 y R^2 son como se definió anteriormente.

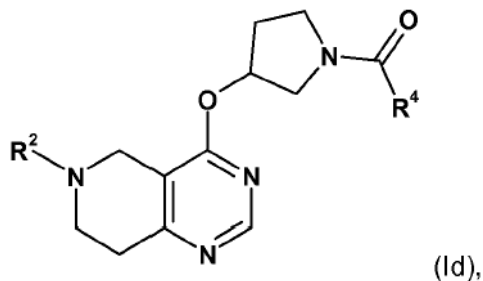
En otra realización, la invención provee un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado de un compuesto de la fórmula (Ic')



5

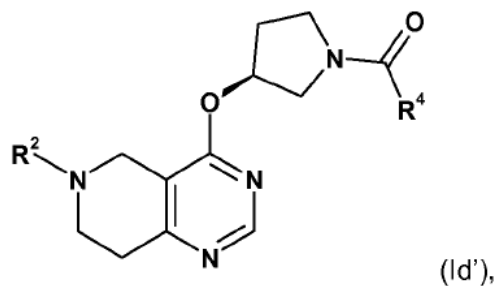
en donde R^1 y R^2 son como se definió anteriormente.

En otra realización, la invención provee un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado de un compuesto de la fórmula (Id)



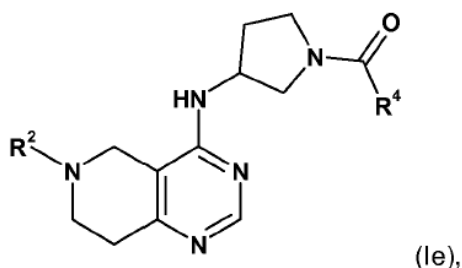
10 en donde R^4 y R^2 son como se definió anteriormente.

En otra realización, la invención provee un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado de un compuesto de la fórmula (Id')



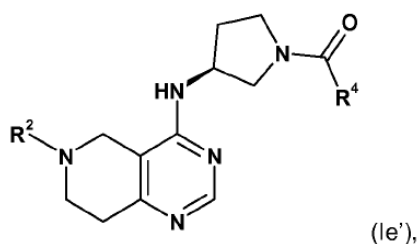
en donde R^4 y R^2 son como se definió anteriormente.

15 En otra realización, la invención provee un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado de un compuesto de la fórmula (Ie)



en donde R⁴ y R² son como se definió anteriormente.

En otra realización, la invención provee un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado de un compuesto de la fórmula (Ie')



5

en donde R⁴ y R² son como se definió anteriormente.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id') , (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R² se selecciona de naftilo, piridilo o pirimidinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id') , (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R² se selecciona de 3-piridilo o 5-pirimidinilo; cada uno de los cuales es sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, NC₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo, en donde uno de los sustituyentes está localizado en la posición para con respecto al punto de conexión de R² para el núcleo del compuesto.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id') , (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R² se selecciona de 3-piridilo o 5-pirimidinilo; cada uno de los cuales es sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, C₁-C₄-alquilo, halo-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi o amino, en donde uno de los sustituyentes está localizado en la posición para con respecto al punto de conexión de R² para el núcleo del compuesto.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id') , (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R² se selecciona de 3-piridilo o 5-pirimidinilo; cada uno de los cuales es sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi o amino, en donde uno de los sustituyentes está localizado en la posición para con respecto al punto de conexión de R² para el núcleo del compuesto.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia) o (Ia') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R³ es H.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) o (Ic') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R¹ es seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) o (Ic') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R¹ es seleccionado de piridilo o pirimidinilo.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) o (Ic') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R^1 es $-C(O)-R^4$, en donde R^4 es como se definió anteriormente.

- 5 En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) o (Ic') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R^1 es $-C(O)-R^4$, en donde R^4 es como se definió anteriormente.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) o (Ic') en donde R^1 es $-C(O)-R^4$; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde

- 10 R^4 es seleccionado de C_1-C_8 -alquilo, C_1-C_8 -alcoxi- C_1-C_8 -alquilo, heterociclilo, heterociclilo- C_1-C_8 -alquilo, C_3-C_{12} -cicloalquilo, heteroarilo, C_1-C_8 -alcoxi o N,N-di- C_1-C_8 -alquil-amino, en donde " C_1-C_8 -alquilo" en N,N-di- C_1-C_8 -alquil-amino puede ser no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo o C_1-C_4 -alcoxi;

en donde " C_3-C_{12} -cicloalquilo" en C_3-C_{12} -cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C_1-C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1-C_8 -alcoxi, C_1-C_8 -alquil-carbonilo;

- 15 en donde el "heterociclilo" es seleccionado de pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopirranilo, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C_1-C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1-C_8 -alcoxi, C_1-C_8 -alquil-carbonilo;

en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, también pueden ser opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación;

- 20 en donde el "heteroarilo se selecciona de

furano, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_1-C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1-C_8 -alcoxi, C_1-C_8 -alquil-carbonilo;

- 25 en donde el "heteroarilo" puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente también puede ser oxidado a diversos estados de oxidación.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) o (Ic') en donde R^1 es $-C(O)-R^4$; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde

R^4 es seleccionado de heterociclilo, C_4-C_8 -cicloalquilo o heteroarilo;

- 30 en donde " C_3-C_{12} -cicloalquilo" puede ser no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, C_1-C_4 -alquilo, hidroxilo, C_1-C_4 -alcoxi;

en donde el "heterociclilo" es seleccionado de pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopirranilo, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C_1-C_4 -alquilo, hidroxilo, C_1-C_4 -alquil-carbonilo;

- 35 en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, también pueden ser opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación;

en donde el "heteroarilo se selecciona de

- 40 furano, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_1-C_4 -alquilo, hidroxilo;

en donde el "heteroarilo" puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente también puede ser oxidado a diversos estados de oxidación.

- 45 En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) o (Ic') en donde R^1 es $-C(O)-R^4$; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R^4 es seleccionado de heterociclilo;

en donde el "heterociclilo" es seleccionado de pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₄-alquilo, hidroxilo, C₁-C₄-alquil-carbonilo;

- 5 en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente también pueden ser oxidados a diversos estados de oxidación.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) o (Ic') en donde R¹ es-C(O)-R⁴; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde

R⁴ es seleccionado de C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi o N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino,

- 10 en donde "C₁-C₈-alquilo" en N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino puede ser no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo o C₁-C₄-alcoxi.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) o (Ic') en donde R¹ es-C(O)-R⁴; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde

- 15 R⁴ es seleccionado de C₁-C₈-alquilo.

En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) o (Ic') en donde R¹ es-C(O)-R⁴; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde

- 20 R² es seleccionado de 3-piridilo o 5-pirimidinilo; cada uno de los cuales es sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi o amino,

en donde uno de los sustituyentes está localizado en la posición para con respecto al punto de conexión de R² para el núcleo del compuesto y R⁴ es seleccionado de heterociclilo;

- 25 en donde el "heterociclilo" es seleccionado de pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₄-alquilo, hidroxilo, C₁-C₄-alquil-carbonilo;

en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente también pueden ser oxidados a diversos estados de oxidación.

- 30 En otra realización, la invención provee un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) o (Ic') en donde R¹ es-C(O)-R⁴; o un compuesto de las fórmulas (Id), (Id'), (Ie) o (Ie') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde

- 35 R² es seleccionado de 3-piridilo o 5-pirimidinilo; cada uno de los cuales es sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi o amino, en donde uno de los sustituyentes está localizado en la posición para con respecto al punto de conexión de R² para el núcleo del compuesto y R⁴ es seleccionado de C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi o N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino,

en donde "C₁-C₈-alquilo" en N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino puede ser no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo o C₁-C₄-alcoxi.

En otra realización compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquellos listados en la sección de Ejemplos más adelante.

- 40 En otra realización, la invención provee un compuesto de la fórmula (I), seleccionado de

{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

{3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

- 45 {(S)-3-[6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

- {3-[6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidropiran-4-il)-metanona;
- 2-Metoxi-5-[4-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;
- 5 2-Metoxi-5-[4-[1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;
- 1-(((S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 1-[3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;
- {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 10 {3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidropiran-4-il)-metanona;
- 2-Amino-5-[4-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Amino-5-[4-[1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;
- 15 (S)-(3-[6-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (3-((6-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (S)-2-Metoxi-5-(4-(1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)nicotinonitrilo;
- 20 2-Metoxi-5-(4-(1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)nicotinonitrilo;
- (S)-5-(4-(1-(Ciclopentanocarbonil)pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-metoxinicotinonitrilo;
- 5-((4-(1-(Ciclopentanocarbonil)pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-metoxinicotinonitrilo;
- (2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 25 (2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- Furan-3-il-((S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- Furan-3-il-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 30 Furan-3-il-((S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- Furan-3-il-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;
- 35 {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona;
- 40 {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona;

- (3-Metoxi-ciclobutil)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (3-Metoxi-ciclobutil)-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 5 {{{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona;
- {{{3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona;
- 1-((4-{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona;
- 10 1-((4-{3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(4-metil-oxazol-5-il)-metanona;
- 15 {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(4-metil-oxazol-5-il)-metanona;
- 5-{{{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-1H-piridin-2-ona;
- 5-{3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-1 H-piridin-2-ona;
- 20 {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-yloxy]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona;
- 25 {3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-ylmetanona;
- {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;
- {3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-ilmetanona;
- {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metiloxazol-4-il)-metanona;
- 30 {3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 35 {3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,2-dimetiltetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-metanona;
- {3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-metanona;
- 40 (4,4-Difluoro-ciclohexil)-{(S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (4,4-Difluoro-ciclohexil)-(3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;

- 2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{4-[1-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 5 5-{4-[(S)-1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 5-{4-[1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 5-{4-[(S)-1-(2,2-Dimetil-tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 10 5-{4-[1-(2,2-Dimetil-tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-oxazol-4-il)-metanona;
- 15 {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-oxazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona;
- {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona;
- 20 {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona;
- {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona;
- 25 {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona;
- {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona;
- Isoxazol-3-il-{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 30 Isoxazol-3-il-(3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- Isoxazol-5-il-{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 35 Isoxazol-5-il-{3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(tiazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{4-[1-(tiazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 40 2-Metoxi-5-{4-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;

- 2-Metoxi-5-{4-[1-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- (2,2-Dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 5 (2,2-Dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-{3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 10 (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (S)-(2,4-Dimetiloxazol-5-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- (2,4-Dimetiloxazol-5-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- 15 (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tiazol-5-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tiazol-5-il)metanona;
- 20 (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(1-metil-1 H-pirazol-5-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(1-metil-1 H-pirazol-5-il)metanona;
- 4-(((S)-3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona;
- 25 4-((3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(piridin-3-il)metanona;
- 30 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(piridin-3-il)metanona;
- (S)-(1H-Imidazol-4-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- (1 H-Imidazol-4-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- 35 5-(((S)-3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona;
- 5-((3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona;
- 40 (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(piridin-4-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(piridin-4-il)metanona;
- (S)-(1,3-Dimetil-1 H-pirazol-4-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;

- (1,3-Dimetil-1 H-pirazol-4-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(1H-pirazol-4-il)metanona;
- 5 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(1H-pirazol-4-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 10 (3-((6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(pirazin-2-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(pirazin-2-il)metanona;
- 15 (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(1-metil-1 H-imidazol-4-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(1-metil-1H-imidazol-4-il)metanona;
- 20 {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona;
- {3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-tiazol-4-il-metanona;
- 25 {3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-tiazol-4-il-metanona;
- {(S)-3-[6-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 30 {3-[6-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (3-((6-(6-Amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- 35 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)azetidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- {(S)-3-[6-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidropiran-4-il)-metanona;
- 40 {3-[6-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidropiran-4-il)-metanona;
- [(S)-3-(6-Quinolin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- [3-((6-Quinolin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;

- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona;
- (S)-1-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona;
- 5 1-((3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona;
- 1-(((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 10 1-{3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona;
- 2-Metoxi-5-[4-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[4-(1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;
- (S)-6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-((6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 15 (S)-6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-(1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-((6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-(1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (S)-1-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)propan-1-ona;
- 20 1-((3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona;
- 25 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona;
- (S)-2-Metoxi-5-(4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)pirrolidin-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-(4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)pirrolidin-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)nicotinonitrilo;
- 30 (S)-1-(4-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona;
- 1-((4-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona;
- 35 (2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- (2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(oxazol-5-il)metanona;
- 40 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(oxazol-5-il)metanona;
- ((S)-3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)metanona;

- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)metanona;
- ((S)-3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metanona;
- 5 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metanona;
- ((1s,4R)-4-Hidroxiciclohexil)((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- 10 ((1s,4R)-4-Hidroxiciclohexil)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- ((1r,4S)-4-Hidroxiciclohexil)((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- ((1r,4S)-4-Hidroxiciclohexil)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- 15 (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(1-metil-1H-imidazol-4-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(1-metil-1 H-imidazol-4-il)metanona;
- 20 (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(oxazol-5-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(oxazol-5-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(oxazol-4-il)metanona;
- 25 (3-((6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(oxazol-4-il)metanona;
- (2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)((S)-3-(6-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- 30 (2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(3-(6-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- (S)-1-(3-(6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)propan-1-ona;
- 1-((3-(6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-(3-(6-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- 35 (3-((6-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- 40 (3-((6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (tetrahidro-piran-4-il)-{(S)-3-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il}-metanona;
- (tetrahidro-piran-4-il)-{3-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il}-metanona;

- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
- 5 (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(morfolino)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(morfolino)metanona;
- 10 (S)-(4-Hidroxipiperidin-1-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- 4-Hidroxipiperidin-1-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- (S)-N-(2-Hidroxietil)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida;
- 15 N-(2-Hidroxietil)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida;
- (S)-1-(4-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona;
- 20 1-((4-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-Metoxi-5-(4-(1-(morfolino-4-carbonil)pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-(4-(1-(morfolino-4-carbonil)pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)nicotinonitrilo;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(oxazol-4-il)metanona;
- 25 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(oxazol-4-il)metanona;
- 1-((4-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-il)-etanona;
- 30 1-((4-[3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-piperidin-1-il)-etanona;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;
- {3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;
- 35 {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;
- {3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;
- 40 {(S)-3-[6-(6-Metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]pirrolidin-1-il}-(tetrahidropiran-4-il)-metanona; o
- {3-[6-(6-Metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener diferentes formas isoméricas. Como se usa aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que

pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que los cuales no son imágenes especulares una de otra. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn- Ingold- Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada bien sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) en la cual ellos hacen rotar un plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos o ejes y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se entiende que la presente invención incluye todos los posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos pueden ser preparados utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resueltos utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. Se entiende que todas las formas tautoméricas están incluidas

Tal como se utiliza aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de la invención y, las cuales no son indeseables biológicamente o de alguna otra manera. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos o amino y/o carboxilos o grupos similares a los mismos. Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden ser derivadas las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas 1 a 12 de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y de magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto parental, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como Na, Ca, Mg, K o hidróxido, carbonato, bicarbonato o similar), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, cuando sea practicable. Listas de sales adecuadas adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002). Para fines de aislamiento o purificación, también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, se emplean solamente sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres. En vista de la estrecha relación entre los nuevos compuestos de la fórmula (I) en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, cualquier referencia a los compuestos o un compuesto de la fórmula (I) aquí anteriormente y de aquí en adelante debe entenderse como una referencia al compuesto en la forma libre y/o también a una o más sales de los mismos, según sea apropiado y expeditivo, así como a uno o más solvatos, por ejemplo, hidratos.

Cualquier fórmula dada aquí también está destinada a representar las formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que

tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente tal como se define aquí, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C o aquellos en los que los isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C , están presentes. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), detección o técnicas de imagen, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón individual (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto 18F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más abajo sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento en la vida media in vivo o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se usa aquí significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado.

Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es deuterio denotado, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio). Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes usando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente empleado. Los solventes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

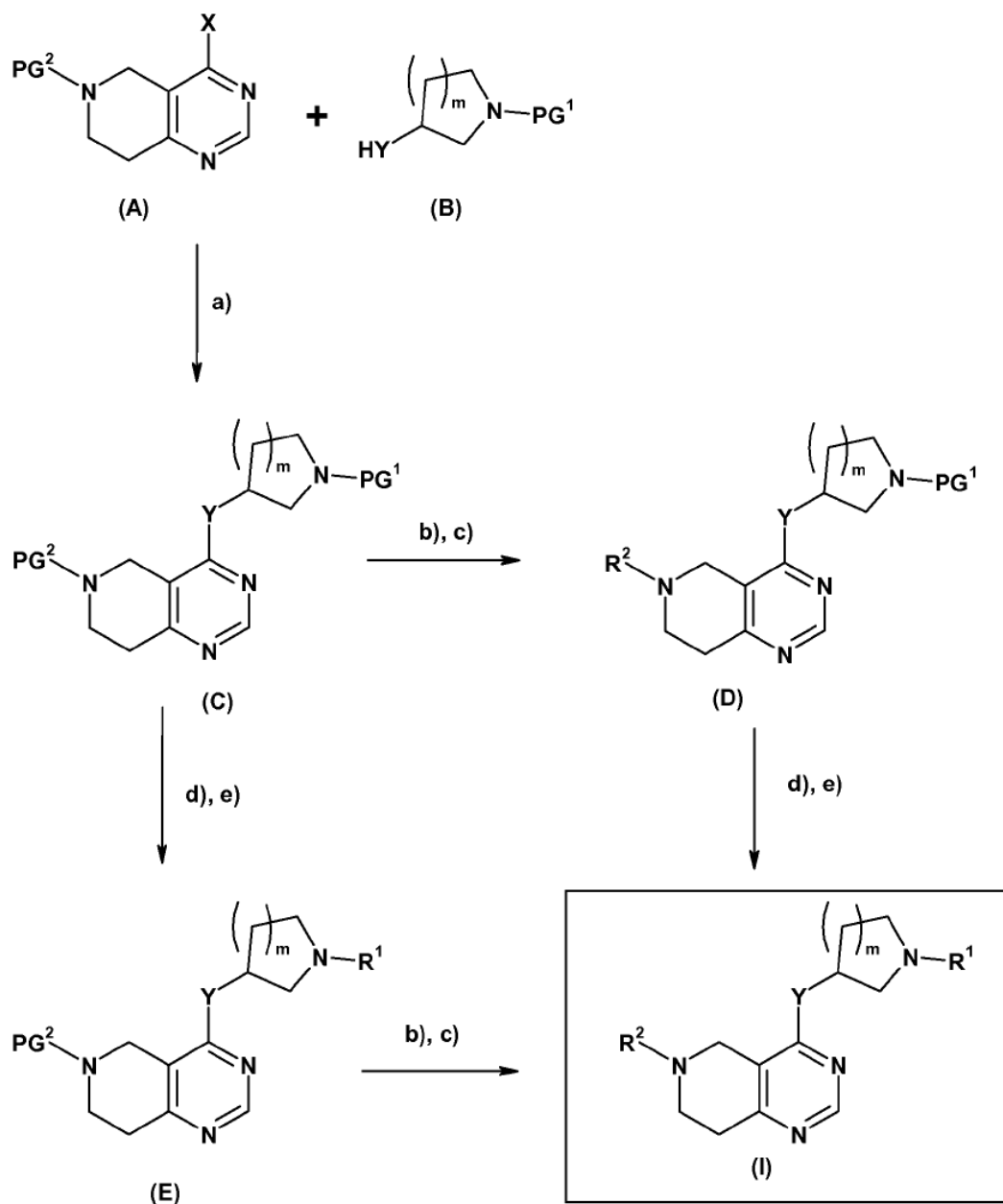
Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocrystal adecuados. Estos cocristales se pueden preparar de compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocrystal conocidos. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o poner en contacto en compuestos de solución de la fórmula (I) con el formador de cocrystal bajo condiciones de cristalización y aislar cocristales formado de este modo. Formadores de cocrystal adecuados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto la invención provee además cocristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Cualquier átomo de carbono asimétrico (por ejemplo, de carbono o similares) del compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo de carbono asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos el 70% de exceso enantiomérico, al menos el 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma cis- (Z)- o trans- (E)-. De acuerdo con lo anterior, tal como se usa aquí un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos. Mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por aquellos expertos en la técnica en los isómeros individuales; diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante partición entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre sílica gel o por ejemplo por cromatografía líquida de presión media sobre una columna de fase reversa, y racematos se pueden separar, por ejemplo, por la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenibles, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos. Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermediarios pueden resolverse en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, una unidad estructural

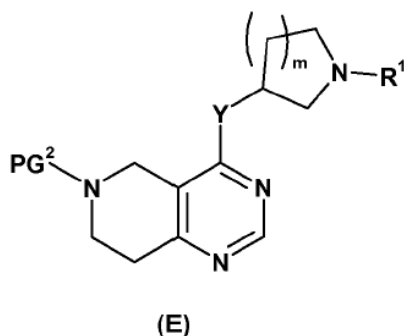
- básica por lo tanto puede ser empleada para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido tartárico di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral. Los compuestos de la presente invención se obtienen ya sea en la forma libre, como sales de los mismos, o como derivados de profármacos de los mismos. Cuando tanto un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.
- La presente invención también provee profármacos de los compuestos de la presente invención que convierten *in vivo* a los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La adecuabilidad y técnicas involucradas en la preparación y uso de profármacos son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los profármacos pueden ser conceptualmente divididos en dos categorías no excluyentes, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, los profármacos bioprecusores son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto fármaco activo correspondiente, que contiene uno o más grupos protectores y son convertidos a una forma activa por metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como los productos metabólicos liberados deberían tener una toxicidad aceptablemente baja. Profármacos portadores son compuestos de fármacos que contienen una unidad estructural de transporte, por ejemplo, que mejora la ingestión y/ o administración localizada en un sitio de acción. Deseablemente para tal profármaco transportador, la unión entre la unidad estructural de fármaco y la unidad estructural de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto fármaco, y cualquier unidad de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para profármacos donde la unidad estructural de transporte pretende potenciar la ingesta, típicamente la liberación de la unidad estructural de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una unidad estructural que provea una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras unidades estructurales, tales como ciclodextrinas.
- Profármacos de portador pueden, por ejemplo, ser utilizados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad incrementada, incremento de la duración de los efectos farmacológicos, incremento de la especificidad de sitio, disminución de la toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, la estabilidad, solubilidad al agua, supresión de una propiedad indeseable organoléptica o físico química). Por ejemplo, la lipofilicidad se puede incrementar por esterificación de (a) grupos hidroxilo con los ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos una unidad estructural lipofílica), o (b) grupos ácidos carboxílicos con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tienen al menos una unidad estructural lipofílica, por ejemplo, alcoholes alifáticos). Profármacos de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo de tioles y derivados O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado como se define aquí. Profármacos adecuados son con frecuencia derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, o ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos, tales como los ésteres de alquilo omega-(amino, mono-o di-alquilamino inferior, carboxi, alcoxycarbonilo inferior)-inferior, los ésteres de alquilo alfa-(alcanoiloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior o alquilaminocarbonilo di-inferior)-inferior, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares convencionalmente utilizado en la técnica. Además, las aminas han sido enmascaradas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo que son escindidos por esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Por otra parte, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, han sido enmascarados con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo han sido enmascarados como ésteres y éteres. La EP 039.051 (Sloan y Little) divulga profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por el diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención incluya ambas formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas de solvente. Tales moléculas de solvente son aquellas utilizadas comúnmente en la técnica farmacéutica, las cuales se conocen por ser inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de solvente es agua. Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por el diseño formar polimorfos.
- La invención se refiere en un **segundo aspecto** a la manufactura de un compuesto de fórmula I. Los compuestos de fórmula I o sales de los mismos se preparan de acuerdo con procesos conocidos *per se*, aunque no descritos previamente para la manufactura de los compuestos de la fórmula I.

Procesos de reacción general:

Esquema A



En una realización, la invención se relaciona con un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula I (Método A) que comprende las etapas a, d, e, b, y c. El compuesto de la fórmula I se obtiene a través de la etapa b de desprotección PG² a partir del compuesto de fórmula (E), en donde PG² representa un grupo protector adecuado, preferible un grupo bencilo, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente,

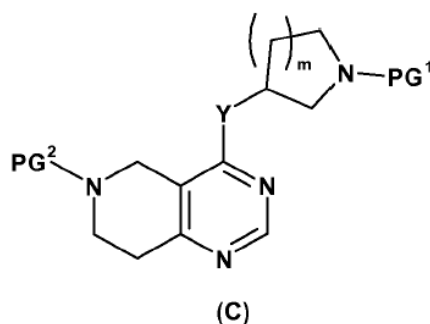


seguido por reacción de la etapa c con

R^2 -Hal,

En donde R^2 se define anteriormente y Hal representa halógeno, particularmente yodo o bromo; bajo condiciones habituales de Buchwald-Hartwig utilizando un ligando tal como X-Phos, di-tert-butilo(2'-metilbifenil-2-il)fosfina o 2-di-terbutilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo con un catalizador de paladio tal como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ o $Pd(OAc)_2$, preferiblemente $Pd_2(dba)_3$ con X-Phos, en la presencia de una base tal como preferiblemente Cs_2CO_3 o tert-BuONa, en un solvente orgánico tal como un éter, preferiblemente dioxano o THF. La reacción se agita preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 80-120°C, preferiblemente 120°C. La reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

Se prepara el compuesto de fórmula (E) que comprende la etapa d de desprotección PG^1 a partir del compuesto de fórmula (C), en donde PG^1 representa un grupo protector adecuado, por ejemplo BOC, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente,



seguido por reacción de acoplamiento de la etapa e con

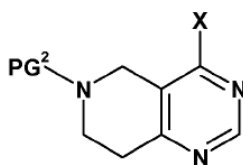
R^1 -Act,

etapa e1: Donde R^1 es $-C(O)-R^4$, en donde R^4 se define más arriba, y Act representa un grupo de activación o un grupo hidroxilo: La reacción de acoplamiento es una amida, urea o formación de éster carbámico. Hay muchas maneras conocidas de preparación de amidas urea o éster carbámico. La etapa de reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo con Act que representa un grupo de activación, preferiblemente en un procedimiento de una etapa o con Act que representa un grupo hidroxilo o bien involucra un procedimiento de una o dos etapas. Para ejemplos de formaciones de enlaces amida, véase Mantalbeti, CAGN y Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 y las referencias citadas en las mismas. Para ejemplos de síntesis de urea, véase Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas Synthetic methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures International (2007), 39(4), 355-383. Para ejemplos de síntesis de carbamato véase Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. Los ejemplos provistos aquí por lo tanto no pretenden ser exhaustivos, sino meramente ilustrativos;

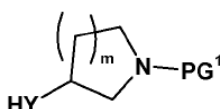
etapa e2: Donde R^1 se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo y Act representa halógeno, especialmente yodo o bromo: La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de una base de amina tal como N,N-diisopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo en la presencia de un solvente orgánico o, preferiblemente sin un solvente bajo calentamiento por microondas por

ejemplo, a 160°C durante 20 minutos. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones habituales de Buchwald-Hartwig utilizando un ligando tal como X-Phos o 2-di-t-butilfosfino-2'-(N, N-dimetilamino)bifenilo con un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, preferiblemente $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con X-Phos, en la presencia de una base tal como preferiblemente Cs_2CO_3 o tert-BuONa , en un solvente orgánico tal como un éter, preferiblemente dioxano o THF. La reacción se agita preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 80-120°C, preferiblemente 120°C. La reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

Se prepara el compuesto de fórmula (C) que comprende la etapa a de acoplamiento de un compuesto de fórmula (A), en donde PG^2 representa un grupo de protección adecuado, por ejemplo un grupo bencilo y X representa halógeno, particularmente cloro, o hidroxilo; con un compuesto de fórmula (B) en donde PG^1 representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, BOC, y los otros sustituyentes son como se definió anteriormente,



(A)



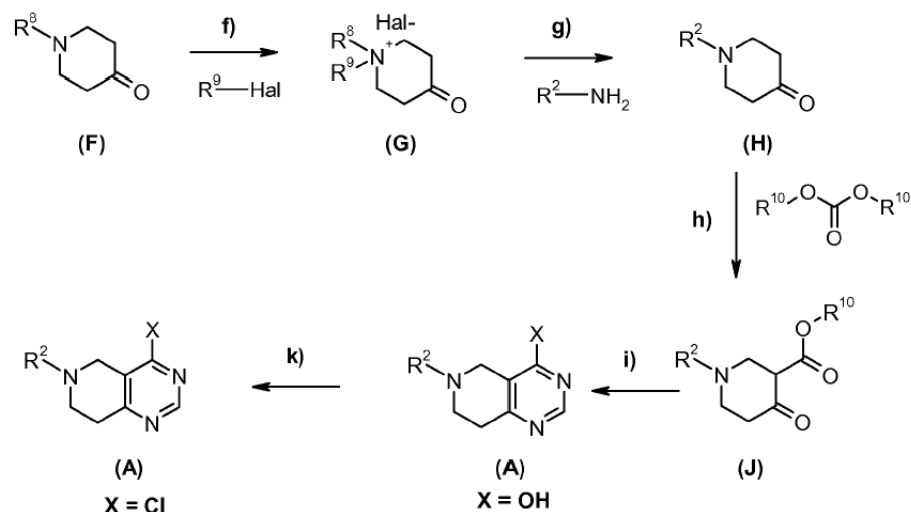
(B)

etapa a1: Donde YH es OH y X representa halógeno: La reacción tiene lugar en la presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio (NaH) o t-butoxido de potasio (t-BuOK) y el solvente orgánico polar tal como THF, 2-metiltetrahydrofurano o Dioxano bajo condiciones de gas inerte a temperatura ambiente.

etapa a2: Donde YH es NR^3H y X representa halógeno: La reacción tiene lugar en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio o una base de amina adecuada tal como trietilamina o N,N-diisopropil-etilamina a temperatura elevada (por ejemplo 120°C) durante 20-48h. Las condiciones típicas comprenden el uso de 1.0 equivalentes de un compuesto de fórmula (A), 1.0 equivalente de un compuesto de fórmula (B) y 1.5 equivalentes de la base a 120°C durante 48h.

etapa a3: Donde YH es NR^3H y X representa hidroxilo: Se emplea una reacción de acoplamiento de fosonio promovida por una base, por el que un compuesto de la fórmula (A) en un solvente adecuado tal como acetonitrilo, se hace reaccionar con una sal de fosonio tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) en la presencia de una base tal como 1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno (DBU), seguido por la adición de un compuesto de la fórmula (B). La mezcla de reacción se agita preferiblemente a una temperatura de 20°C a 90°C durante 18-72 horas. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de un compuesto de la fórmula (A), 1.0-1.5 equivalentes de BOP, 2.0-4.0 equivalentes de DBU y 2.0-3.0 equivalentes de un compuesto de la fórmula (B) en acetonitrilo a 65°C durante 72 horas bajo argón.

En otra realización, la invención se relaciona con un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula I, que comprende las etapas a, d y e tal como se definió anteriormente, a partir de un compuesto de fórmula (A) en donde PG^2 representa R^2 (Método AA).

Esquema B

El proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula (A) en donde PG^2 representa R^2 comprende las etapas f, g, h, i y, opcionalmente, k.

- 5 etapa f) Cuaternización de compuesto de fórmula (F), $R^3 =$ alquilo por ejemplo, bencilo con un compuesto de fórmula general R^9-Hal , en donde R^9 representa alquilo, particularmente metilo y Hal representa halógeno, especialmente yodo o bromo, bajo condición habitual utilizando en particular acetona como solvente orgánico, conduce a la formación del compuesto de fórmula general (G).

- 10 etapa g) El compuesto de fórmula (H) se prepara por reacción de R^2-NH_2 con un compuesto de fórmula general (G). La reacción se lleva a cabo mediante el uso de una base tal, en particular, K_2CO_3 en un solvente orgánico tal como, en particular, una mezcla 2/1 de etanol y agua y calentando la mezcla de reacción a 80-100°C, en particular 80°C.

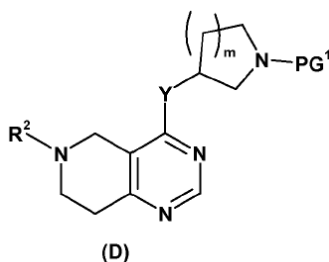
etapa h) El compuesto de fórmula (J) se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (H) con una base tal como en particular NaH y el compuesto de fórmula general $(R^{10}O)_2CO$, en donde R^{10} representa alquilo, particularmente metilo. La mezcla de reacción se agita bajo condiciones de alta temperatura (90°C).

- 15 etapa i) El compuesto de la fórmula (A), $X = OH$ se prepara por formación del anillo de pirimidina, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (J) con acetato de formamidina en la presencia de una base tal como metóxido de sodio y en un solvente orgánico tal como metanol, a temperatura elevada tal como 90°C durante 2-18 horas.

etapa k) El compuesto de la fórmula (A), $X = Cl$ se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (A), $X = OH$ con cloruro de fosforilo en la presencia de una base tal como trietilamina en un solvente orgánico tal como tolueno a temperatura elevada tal como 100°C durante 12-18 horas.

- 20 En otra realización, la invención se relaciona con un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula I (Método B) que comprende las etapas a, b, c, d y e.

El compuesto de fórmula I se obtiene a través de la etapa d de desprotección de PG^1 a partir del compuesto de fórmula, (D), en donde PG^1 representa un grupo de protección adecuado, preferible un grupo Boc, y los otros sustituyentes son como se definieron anteriormente,



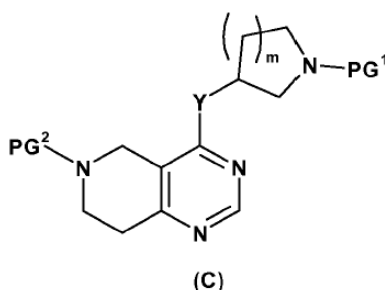
seguido por reacción de la etapa e con

R^1 -Act,

etapa e1: Donde R^1 es $-C(O)-R^4$, en donde R^4 se define más arriba, y Act representa un grupo de activación o un grupo hidroxilo. La reacción de acoplamiento es una amida, urea o formación de éster carbámico. Hay muchas maneras conocidas de preparación de amidas urea o éster carbámico. La etapa de reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo con Act que representa un grupo de activación, preferiblemente en un procedimiento de una etapa o con Act que representa un grupo hidroxilo o bien involucra un procedimiento de una o dos etapas. Para ejemplos de formaciones de enlaces de amida, véase Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 y referencias citadas en las mismas. Para ejemplos de síntesis de urea, véase Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas Synthetic methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures International (2007), 39(4), 355-383. Para ejemplos de síntesis de carbamato véase Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. Los ejemplos provistos aquí por lo tanto no pretenden ser exhaustivos, sino meramente ilustrativos;

etapa e2: Donde R^1 se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo y Act representa halógeno, especialmente yodo o bromo. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de una base de amina tal como N, N-diisopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo en la presencia de un solvente orgánico o, preferiblemente sin un solvente bajo calentamiento por microondas por ejemplo, a 160°C durante 20 minutos. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones habituales de Buchwald-Hartwig utilizando un ligando tal como X-Phos o 2-di-t-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo con un catalizador de paladio tal como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd_2(dba)_3-CHCl_3$ o $Pd(OAc)_2$, preferiblemente $Pd_2(dba)_3$ con X-Phos, en la presencia de una base tal como Cs_2CO_3 o preferiblemente tert-BuONa, en un solvente orgánico tal como un éter, preferiblemente dioxano o THF. La reacción se agita preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 80-120°C, preferiblemente 120°C. La reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

Se preparar el compuesto de fórmula (D) que comprende la etapa b de desprotección PG^2 a partir del compuesto de fórmula (C), en donde PG^2 representa un grupo protector adecuado, por ejemplo un grupo bencilo, y los otros sustituyentes son como se definió anteriormente,



seguido por reacción de la etapa c con

R^2 -Hal,

En donde R^2 se definió anteriormente y Hal representa halógeno, especialmente yodo o bromo; bajo condiciones habituales de Buchwald-Hartwig utilizando un ligando tal como X-Phos o 2-di-t-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo con un catalizador de paladio tal como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd_2(dba)_3-CHCl_3$ o $Pd(OAc)_2$, preferiblemente $Pd_2(dba)_3$ con X-Phos, en la presencia de una base tal como preferiblemente Cs_2CO_3 o tert-BuONa, en un solvente orgánico tal como un éter, preferiblemente dioxano o THF. La reacción se agita preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 80-120°C, preferiblemente 120°C. La reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

El compuesto de la fórmula (C) se prepara como se describió anteriormente para el método A.

En otra realización, la invención se relaciona con un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula I, que comprende las etapas a, b y c como se definió anteriormente, a partir de un compuesto de fórmula (B) en donde PG^1 representa R^1 (Método B-a).

El término "grupo de activación" tal como se usa aquí se refiere a un grupo que puede activar un ácido carboxílico, ácido carbónico o derivado de ácido carbámico, para el acoplamiento con una unidad estructural amina para formar

una amida, urea o unidad estructural de éster carbámico, respectivamente. Tales grupos son cloruros, o grupos resultantes de la reacción del derivado de ácido con un agente de activación. Agentes de activación adecuados son conocidos por el experto en la materia, ejemplos de tales reactivos de activación son derivados de carbodiimida, derivados de éster de pentafluorofenilo, derivados de triazol, derivados de imidazol.

5 "Grupos protectores":

En los métodos descritos más arriba, los grupos funcionales que están presentes en los materiales de partida y no están destinados a tomar parte en la reacción, si es necesario están presentes en forma protegida, y grupos protectores que están presentes son escindidos, por lo que también pueden existir dichos compuestos de partida en la forma de sales dado que un grupo formador de sal está presente y una reacción en forma de sal es posible. En las etapas de proceso adicionales, llevadas a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deben tomar parte en la reacción pueden estar presentes en forma no protegida o se pueden proteger por ejemplo por uno o más grupos protectores. Los grupos protectores son entonces total o parcialmente removidos de acuerdo con uno de los métodos conocidos. Los grupos protectores, y la manera en la cual son introducidos y removidos, se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, y en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 and in Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. Una característica de los grupos protectores es que pueden retirarse fácilmente, es decir sin la ocurrencia de reacciones secundarias no deseadas, por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas.

La invención incluye además cualquier variante de los procesos actuales, en los cuales un producto intermediario obtenible en cualquier etapa del mismo se utiliza como material de partida y las etapas restantes se llevan a cabo, o en los cuales se forman los materiales de partida *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de la reacción se utilizan en forma de sus sales o antípodas ópticamente puras.

Los compuestos de la invención y los intermediarios se pueden convertir también unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

Los intermediarios y productos finales se pueden manipular y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados aquí antes y de aquí en adelante. Todas las etapas del proceso mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas para los expertos en la técnica, incluyendo aquellas mencionadas específicamente, en la ausencia o, habitualmente, en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y ellos se disuelven, en la ausencia o presencia de catalizadores, de agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores de catión, por ejemplo en la forma H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo desde -80 a $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, a -20 a $40^{\circ}C$ o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando es apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo análogamente a los métodos descritos aquí anteriormente.

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, rectos o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de esos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes también se pueden usar en la elaboración, por ejemplo por cromatografía o partición. Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir, el solvente usado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en el que un compuesto obtenible como un intermedio en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y las etapas de proceso restantes se llevan a cabo, o en las que se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto obtenible por el proceso de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente in situ.

Todos los materiales de partida, la construcción de bloques, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto normal en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Los miembros de la familia de la fosfoinositida-3-quinasa (PI3K) están involucrados en el crecimiento celular, la diferenciación, la supervivencia, la remodelación del citoesqueleto y el tráfico de orgánulos intracelulares en muchos tipos diferentes de células (Okkenhaug and Wymann, Nature Rev. Immunol. 3:317 (2003)).

Hasta la fecha, han sido identificados ocho PI3Ks mamíferos, divididos en tres clases principales (I, II y III), sobre la base de su secuencia genética, la estructura, moléculas adaptadoras, expresión, modo de activación, y el sustrato preferido.

La PI3K δ es una quinasa de lípidos perteneciente a la clase I de la familia PI3K (PI3K α , β , γ y δ) que genera señales de segundo mensajero corriente abajo de los receptores enlazados de tirosina quinasa. La PI3K δ es un heterodímero compuesto de una proteína adaptadora y una subunidad catalítica p110 δ que convierte el fosfatidilinositol-4,5-bis-fosfato (PtdInsP2) a fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PtdInsP3). Proteínas efectoras interactúan con PtdInsP3 y activan vías de señalización específicas involucradas en la activación celular, la diferenciación, la migración, y la supervivencia celular.

La expresión de las subunidades catalíticas p110 δ y p110 γ es preferencial para leucocitos. La expresión también es observada en las células del músculo liso, miocitos y células endoteliales. En contraste, p110 α y p110 β se expresan por todos los tipos de células (Marone et al. Biochimica et Biophysica Acta 1784:159 (2008)).

La PI3K δ está asociada con el desarrollo y la función de células B (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002)). Las células B juegan también un papel crítico en la patogénesis de un número de enfermedades autoinmunes y alérgicas, así como en el proceso de rechazo del trasplante (Martin and Chan, Annu. Rev. Immunol. 24:467 (2006)).

La quimiotaxis está involucrada en muchas enfermedades autoinmunes o inflamatorias, en la angiogénesis, invasión/metástasis, neurodegeneración o curación de heridas (Gerard et al. Nat. Immunol. 2:108 (2001)). Eventos temporalmente distintos en la migración de leucocitos en respuesta a quimioquinas son totalmente dependientes en PI3K δ y PI3K γ (Liu et al. Blood 110:1191 (2007)).

PI3K α y PI3K β juegan un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis y la inhibición farmacológica de estos objetivos moleculares se ha asociado con la terapia del cáncer (Maira et al. Expert Opin. Ther. Targets 12:223 (2008)). La PI3K α está involucrada en la señalización de la insulina y las vías de crecimiento celular (Foukas et al. Nature 441:366 (2006)). Se espera que la inhibición selectiva de la isoforma PI3K δ evite efectos secundarios potenciales tales como la hiperglicemia, y desregulación metabólica o del crecimiento.

La invención se relaciona en **un tercer aspecto** al uso de compuestos de la presente invención como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos de fórmula I tienen propiedades farmacológicas valiosas, como se describe aquí anteriormente y de aquí en adelante. La invención provee así:

■ un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, como agente farmacéutico / para su uso como agente productos farmacéutico;

■ un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, como medicamento / para uso como medicamento;

■ un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, para uso en terapia;

■ un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, para la prevención y/o tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos que son mediados por la actividad de las enzimas PI3K, preferiblemente por la actividad de la isoforma PI3K δ ;

■ el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, para la manufactura de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos que son mediados por la actividad de las enzimas PI3K, preferiblemente por la actividad de la isoforma PI3K δ ;

- el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, para la prevención y/o tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos que son mediados por la actividad de las enzimas PI3K, preferiblemente por la actividad de la isoforma PI3Kδ;
- 5 ■ el uso de un compuesto de fórmula I como se define aquí para la inhibición de la enzimas PI3K, preferiblemente de la isoforma PI3Kδ;
- el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tal como el asma y COPD, rechazo del trasplante, cánceres por ejemplo, de origen hematopoyético o tumores sólidos.
- 10 ■ el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de la producción de anticuerpos, la presentación de antígenos, la producción de citoquinas o la organogénesis linfóide son anormales o son indeseables incluyendo la artritis reumatoide, pemphigus vulgaris, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis asociada a ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria crónica autoinmune, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo del trasplante mediada por anticuerpos), hiperagudo mediado por células B, rechazo de trasplante agudo y crónico y cánceres de origen hematopoyético incluyendo pero no limitado a mieloma múltiple; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Waldenström.
- 15 ■
- 20 ■ el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de artritis reumatoide (RA), pemphigus vulgaris (PV), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AHA), hemofilia adquirida tipo A (AHA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia gravis (MG), síndrome de Sjögren (SS), vasculitis asociadas a ANCA, crioglobulinemia, urticaria crónica autoinmune (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, rechazo del trasplante y cánceres de origen hematopoyético.
- 25 ■ un método para modular la actividad de las enzimas PI3K, preferiblemente la isoforma PI3Kδ, en un sujeto, que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define aquí;
- 30 ■ un método para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por las enzimas PI3K, preferiblemente por la isoforma PI3Kδ que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal como se define aquí;
- 35 ■ un método para la inhibición de las enzimas PI3K, preferiblemente la isoforma PI3Kδ, en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con un cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define aquí.
- 40 Tal como se usa aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también hace referencia a, por ejemplo, los primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras formas de realización, el sujeto es un humano.
- Tal como se usa aquí, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico.
- 45 Tal como se usa aquí, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, disminución de la velocidad o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización,
- 50 "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

Tal como se usa aquí, un sujeto está "en necesidad de " un tratamiento si tal sujeto pudiera beneficiarse biológicamente, médicamente o en calidad de vida a partir de ese tratamiento.

- 5 El término "administrar" o "administración" del compuesto dispuesto de la invención significa proveer un compuesto de la invención y profármacos de los mismos a un sujeto en necesidad de tratamiento. La administración "en combinación con" uno o más agentes terapéuticos adicionales incluye la administración simultánea (concurrente) y consecutiva en cualquier orden, y en cualquier vía de administración.

La invención se relaciona con el uso de nuevos derivados de tetrahidro-pirido-pirimidina para la prevención y/o tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos que son mediados por la actividad de las enzimas PI3K.

- 10 Adecuadamente, la invención se relaciona con el tratamiento, bien sea solo o en combinación, con uno o más de otros compuestos farmacológicamente activos, de las enfermedades relacionadas con PI3K que incluye pero no se limita a trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, como el asma y COPD, rechazo del trasplante, por ejemplo, cánceres de origen hematopoyético o tumores sólidos.

- 15 La invención también se relaciona con el tratamiento, bien sea solo o en combinación, con uno o más otros compuestos farmacológicamente activos, incluye métodos de tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos en los que una o más de las funciones de las células B tales como la producción de anticuerpos, la presentación de antígenos, la producción de citoquinas o la organogénesis linfoides son anormales o son indeseables incluyendo la artritis reumatoide, pemphigus vulgaris, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis asociada a ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), hiperagudo mediado por células B, rechazo de trasplante agudo u crónico y cánceres de origen hematopoyético, incluyendo pero no limitado a mieloma múltiple; leucemia mielogenousa aguda; leucemia mielogenousa crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no Hodgkin; linfomas; policitemia vera; 20 trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Waldenström.

La invención incluye métodos de tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos en los que una o más de las funciones de los neutrófilos, tales como la liberación de superóxido, exocitosis estimulada, o la migración quimiotáctica son anormales o son indeseables incluyendo la artritis reumatoide, la sepsis, trastornos pulmonar o respiratorio tales como asma, dermatosis inflamatorias tales como psoriasis y otros.

- 30 La invención incluye métodos de tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos en los que una o más de las funciones de las células de basófilos y mastocitos, tales como la migración quimiotáctica o desgranulación mediada por IgE alérgico son anormales o son indeseables incluyendo enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, la rinitis alérgica), así como otros trastornos tales como COPD, asma o enfisema.

- 35 La invención incluye métodos de tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos en los que una o más de las funciones de las células T tales como la producción de citoquinas o la citotoxicidad mediada por células anormales o son indeseables incluyendo la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, rechazo agudo o crónico de tejido celular o injertos de órganos o cánceres de origen hematopoyético.

Además, la invención incluye métodos para tratar enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares y la agregación de plaquetas.

- 40 Además, la invención incluye métodos para tratar enfermedades de la piel como la porfiria cutánea tardía, erupción polimorfa lumínica, dermatomiositis, urticaria solar, liquen plano oral, paniculitis, esclerodermia, urticaria vasculitis.

Además, la invención incluye métodos de tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas tales como la sarcoidosis, granuloma anular.

- 45 En otras realizaciones, la condición o trastorno (por ejemplo, mediada por PI3K) se selecciona del grupo que consiste de: policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis con metaplasia mieloide, asma, COPD, ARDS, síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción de fármacos, psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulosa, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolisis bulosa adquirida, trastornos autoinmunes hematológicos (por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, enfermedad celiaca idiopática, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino 50 (colitis por ejemplo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave,

sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática, glomerulonefritis, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, trombosis venosa profunda, apoplejía, infarto del miocardio, angina inestable, tromboembolismo, embolismo pulmonar, enfermedades trombolíticas, isquemia arterial aguda, oclusiones trombóticas periféricas, y enfermedades de las arterias coronarias, lesiones por reperfusión, retinopatía, tales como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y condiciones caracterizadas por presión intraocular elevada o secreción de humor acuoso ocular, tales como glaucoma.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, prevención, o mejora de la enfermedad autoinmune y de condiciones inflamatorias, en particular condiciones inflamatorias con una etiología que incluye un componente autoinmune tal como artritis (por ejemplo artritis reumatoide, artritis crónica progrediente y artritis deformante) y enfermedades reumáticas, incluyendo condiciones inflamatorias y enfermedades reumáticas que involucran pérdida ósea, dolor inflamatorio, espondiloartropatías incluyendo espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artritis reactiva, artritis psoriásica, y artritis y enteropática, hipersensibilidad (incluyendo tanto la hipersensibilidad de las vías respiratorias y la hipersensibilidad dérmica) y las alergias. Enfermedades autoinmunes específicas para las que pueden emplearse los anticuerpos de la invención incluyen trastornos hematológicos autoinmunes (incluyendo, por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), la hemofilia A adquirida, enfermedad de aglutinina fría, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, trastornos musculares inflamatorios, policondritis, esclerodermia, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, neuropatía mediada por IgM, síndrome opsoclonus mioclonus, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, enfermedad celíaca idiopática, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (incluyendo por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y síndrome de intestino irritable), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), uveítis (anterior, intermedia y posterior, así como panuveítis), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo incluyendo síndrome idiopático nefrótico o nefropatía de cambio mínimo), tumores, enfermedad inflamatoria de la piel y la córnea, miositis, aflojamiento de implantes óseos, trastornos metabólicos, tales como la aterosclerosis, la diabetes, y la dislipidemia.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de condiciones o trastornos seleccionados del grupo que consiste de, linfoma primario cutáneo de células B, enfermedad inmunobulosa, pemphigus vulgaris, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, penfigoide buloso, membrana mucosa penfigoide, epidermolisis bulosa, enfermedad crónica de injerto contra huésped, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, vasculitis de vasos pequeños, vasculitis urticarial hipocomplementémica, vasculitis de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, crioglobulinemia, síndrome de Schnitzler, macroglobulinemia de Waldenström, angioedema, vitiligo, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple, enfermedad de aglutinina fría, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis asociada anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, enfermedad de injerto contra huésped, crioglobulinemia y trombocitopénica trombótica.

En una realización adicional, la invención se relaciona con un proceso o un método para el tratamiento de uno de los trastornos o las enfermedades mencionadas aquí anteriormente, especialmente una enfermedad que responde a la inhibición de las enzimas PI3K. Los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar como tales o en la forma de composiciones farmacéuticas, profilácticamente o terapéuticamente, preferiblemente en una cantidad efectiva contra dichas enfermedades, a un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, que requiere tal tratamiento, especialmente los compuestos que se utilizan en la forma de composiciones farmacéuticas.

En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como tal o en la forma de una composición farmacéutica con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas aquí anteriormente, mediadas por las enzimas PI3K.

En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto de fórmula I el cual se dice que es preferido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente, especialmente un trastorno o enfermedad seleccionada de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como el asma y la COPD, el rechazo al trasplante, cánceres por ejemplo de origen hematopoyético o tumores sólidos.

La invención se relaciona con **un cuarto aspecto** para composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención. La invención provee así

■ una composición farmacéutica que comprende (es decir, que contiene o consiste de) un compuesto como se define aquí y uno o más vehículos/excipientes;

■ una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se define aquí, y uno o más vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 Tal como se usa aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como será conocido para aquellos expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto el caso en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

- 15 La presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tales como la administración oral, la administración parenteral, y la administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden hacerse en una forma sólida incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes convencionales inertes, agentes lubricantes o agentes reguladores, así como adyuvantes tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes y reguladores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- 25 b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilen glicol; para tabletas también
- c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- 30 e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

- Las tabletas pueden ser bien recubiertas con una película o con un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, comprimidos, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y saborizables. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la manufactura de las tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes de aglomeración, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son no recubiertas o recubiertas por técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proveer una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardamiento del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

- 50 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/ o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos

de mezcla, granulación o revestimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

Composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para administración transdérmica incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones asperjables, por ejemplo, para el suministro por aerosol o similares. Tales sistemas de suministro tópico serán en particular, apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Ellos son así particularmente adecuados para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticos, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

Como se usa aquí una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o para una aplicación intranasal. Pueden ser suministradas convenientemente en la forma de un polvo seco, bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos, de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos. Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o de bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad o baja humectación. Una composición farmacéutica anhidra puede ser preparada y almacenada de tal manera que su naturaleza anhidra se mantenga. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se empaquetan utilizando materiales de los que se sabe evitan la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en kits de formulación adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis unitarias, por ejemplo viales, paquetes de blíster y paquetes de bandas.

La invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizadores", incluyen pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o reguladores de salinidad, etc.

Ejemplos de vehículos fisiológicamente aceptables incluyen reguladores tales como fosfato, citrato, y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico; polipéptido de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos incluyendo la glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; y/o surfactantes no iónicos tales como TWEEN®, polietilen glicol (PEG), y PLURONICS®.

Los excipientes/vehículos adecuados pueden ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que está generalmente disponible para un experto en la técnica.

Excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, sílica gel, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche desengrasada en polvo y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse de glicerol, propilen glicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Vehículos líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles.

Los gases comprimidos pueden utilizarse para dispersar un compuesto de la fórmula (I) en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990).

La dosificación del ingrediente activo depende de la enfermedad a ser tratada y de la especie, su edad, peso, y condición individual, los datos farmacocinéticos individuales, y el modo de administración. La cantidad del

compuesto en una formulación puede variar dentro del rango completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la formulación contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0.01-99.99 % en peso de un compuesto de fórmula (I) basado en la formulación total, siendo el balance de uno o más excipientes farmacéuticos adecuados.

- 5 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) como se define aquí en asociación con al menos un vehículo farmacéutico aceptable (tal como un excipiente y/o diluyente) pueden manufacturarse de manera convencional, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización.

- 10 En una realización adicional, la invención se relaciona con una composición farmacéutica para la administración a un animal de sangre caliente, especialmente humanos o mamíferos comercialmente útiles que sufren de una enfermedad que responde a una inhibición de las enzimas PI3K, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I para la inhibición de las enzimas PI3K, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 En una realización adicional, la invención se relaciona con una composición farmacéutica para el manejo profiláctico o especialmente terapéutico de un trastorno o enfermedad seleccionada de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y la COPD, el rechazo del trasplante, cánceres, por ejemplo de origen hematopoyético o tumores sólidos; de un animal de sangre caliente, especialmente un humano o un mamífero comercialmente útil que requiere tal tratamiento.

- 20 La invención se relaciona con **un quinto aspecto** para combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula I y uno o más ingredientes activos adicionales. La invención provee así

- una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticamente activos, por ejemplo, un inmunosupresor, inmunomodulador, un agente antiinflamatorio o quimioterapéutico, por ejemplo, como se indica más abajo;
- 25 ■ una composición farmacéutica combinada, adaptada para la administración simultánea o secuencial, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí; cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más asociados de combinación, por ejemplo, un inmunosupresor, un inmunomodulador, un agente antiinflamatorio o quimioterapéutico, por ejemplo, como se indica más abajo; uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 30 ■ una composición farmacéutica combinada tal como se define aquí (i) como agente farmacéutico, (ii) para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por las enzimas PI3K, (iii) en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por las enzimas PI3K.

- 35 Por "combinación", se quiere decir o bien una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un kit de partes para la administración combinada donde un compuesto de la fórmula (I) y un asociado de la combinación se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de los intervalos de tiempo que, especialmente permiten que los asociados de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico.

- 40 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que disparará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de la actividad de la proteína, o mejorar los síntomas, aliviará condiciones, hará disminuir o retardará la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente, aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la desregulación de Delta PI3K, o (ii) asociado con la desregulación de PI3K Delta, o (iii) caracterizada por la desregulación de PI3K delta; o (2)
- 45 reducir o inhibir la actividad de PI3K delta. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectivo para al menos parcialmente reducir o inhibir la PI3K delta.

- 50 Los compuestos de fórmula I se pueden administrar como el único ingrediente activo o en combinación con, por ejemplo, como adyuvante para, otros fármacos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos o trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo, un agente antiproliferativo de célula maligna. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden usar en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxitil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, TAFA-93, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina que
- 55 tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; ciclofosfamida;

azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; sal o ácido micofenólico; mofetil micofenolato; 15-desoxiespergualina o un inmunosupresor homólogo, análogo o derivado del mismo; un inhibidor de PKC, por ejemplo, como se describe en WO 02/38561 o WO 03/82859, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 56 o 70; un inhibidor de la quinasa JAK3, por ejemplo N-bencil-3,4-dihidroxi-bencilidenocianoacetamida α -ciano-(3,4-dihidroxi)-

5 JN-bencilcinamamida (Tyrphostin AG 490), prodigiosin 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo mono-citrato (también llamado CP-690,550), o un compuesto como se divulga en WO 04/052359 o WO 05/066156; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula enlazante recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo, una porción al menos extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma unida a una secuencia de proteína no CTLA4, por ejemplo, CTLA4lg (por ej. designada ATCC 68629) o un mutante del mismo, por ejemplo, LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1, o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o antihistamínicos; o antitusivos, o un agente broncodilatador; o un bloqueadores del receptor de angiotensina; o un agente antiinfeccioso.

20 Cuando los compuestos de fórmula I se administran en conjunción con otra terapia inmunosupresora/inmunomoduladora, antiinflamatoria, quimioterapéutica o antiinfecciosa, las dosificaciones del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio, quimioterapéutico o antiinfeccioso coadministrado, por supuesto variarán dependiendo del tipo de cofármaco empleado, por ejemplo, si se trata de un esteroide o un inhibidor de calcineurina, en el fármaco específico empleado, en la condición que está siendo tratada y así sucesivamente.

25 Un compuesto de la fórmula (I) también se puede usar ventajosamente en combinación uno con otro o en combinación con otros agentes terapéuticos, especialmente otros agentes antiproliferativos. Tales agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; agentes activos de microtúbulos; agentes alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos, que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; Inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirige a/disminuye la actividad de una proteína o lípido quinasa y compuestos antiangiogénicos adicionales; compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa lipídica; agonistas de gonadotropina; antiandrógenos; inhibidores de aminopeptidasa metionina; bifosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas; compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de Flt-3; Inhibidores de Hsp90; temozolomida (Temodal ®); y leucovorina.

40 El término "inhibidor de la aromatasas", como se usa aquí, se refiere a un compuesto el cual inhibe la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano; y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada LENTARON. El Fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FEMARA o FEMAR. La aminoglutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico el cual es un inhibidor de la aromatasas es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de hormona, por ejemplo, tumores de seno.

55 El término "antiestrógeno", como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto el cual antagoniza el efecto de estrógenos en el nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se divulga en la patente de los Estados Unidos No. 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico el cual es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de seno.

El término "antiandrógeno", como se usa aquí, se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), el cual se puede formular, por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4,636,505.

5 El término "agonista de la gonadorelina", como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 5,843,901.

10 El término "inhibidor de la topoisomerasa I", como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, topotecan, gimatecan, irinotecan, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocampotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en WO 99/17804). El irinotecan se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CAMPTOSAR. El topotecan se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada HYCAMTIN.

15 El término "inhibidor de la topoisomerasa II", como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorubicina, incluyendo formulación liposómica, por ejemplo, CAELYX; daunorubicina; epirubicina; idarubicina; nemorubicina; la mitoxantrona y los oxantrona antraquinonas; y el etopósido y tenipósido podofilotoxinas. El etopósido puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ETOPOPHOS. El tenipósido se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FARMORUBICIN. La idarubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada NOVANTRON.

25 El término "agente activo de microtúbulos" se refiere a la estabilización de microtúbulos, agentes de desestabilización de microtúbulos e inhibidores de polimerización de microtubulina incluyendo, pero no limitado a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel; alcaloides de vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina; vincristina, especialmente sulfato de vincristina y vinorelbina; discodermolidas; cochicina; y epotilonas y derivados de los mismos, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de los mismos. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial VINBLASTIN RP. El sulfato de Vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se divulga en la patente de Los Estados Unidos No. 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona los cuales se describen en WO 98/10121, la patente de los Estados Unidos No. 6,194,181, la WO 98/25929, la WO 98/08849, la WO 99/43653, la WO 98/22461 y la WO 00/31247. Se prefieren especialmente la epotilona A y/o B.

40 El término "agente alquilante", como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CYCLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial HOLOXAN.

45 El término "inhibidores de la histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye compuestos divulgados en WO 02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además incluye especialmente el ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA).

50 El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU; capecitabina; gemcitabina; Agentes desmetilantes de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina; metotrexato y edatrexato; y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial GEMZAR. También se incluye el anticuerpo monoclonal trastuzumab el cual se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial HERCEPTIN.

55 El término "compuesto de platino", como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, carboplatino, cisplatino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada CARBOPLAT. El oxaliplatino puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ELOXATIN.

El término "compuestos que apuntan a/disminuyen una proteína o la actividad quinasa de lípidos, o una proteína o la actividad fosfatasa de lípidos; o compuestos antiangiogénicos adicionales", como se usa aquí, incluye, pero no se limitan a, la proteína tirosina quinasa y/o serina y/o inhibidores de la quinasa treonina o inhibidores de quinasa de lípidos, por ejemplo,

- 5 a) compuestos que apuntan a, que reducen o inhiben la actividad de los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tal como compuestos que apuntan a, reducen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;
- 10 b) compuestos que apunta a, que reducen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);
- c) compuestos que apuntan a, que reducen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-IR), tales como compuestos que apuntan a, reducen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de IGFIR, tales como los compuestos divulgados en WO 02/092599;
- d) compuestos que apuntan a, que reducen o inhiben la actividad de la familia de la tirosina quinasa del receptor Trk;
- 15 e) compuestos que apuntan a, que reducen o inhiben la actividad de la familia tirosina quinasa del receptor Axl;
- f) compuestos que apuntan a, que reducen o inhiben la actividad del receptor de c-Met;
- g) compuestos que apuntan a, que reducen o inhiben la actividad de la tirosina quinasa del receptor Kit/SCFR;
- h) compuestos que apuntan a, que reducen o inhiben la actividad de la tirosina quinasa del receptor C-kit - (parte de la familia de PDGFR), tales como compuestos que apuntan a, reducen o inhiben la actividad de la familia tirosina quinasa del receptor c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-kit, por ejemplo, imatinib;
- 20 i) compuestos que apuntan a, que reducen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión de gen, por ejemplo, BCR-Abl quinasa, tales como compuestos que van apuntan a, reducen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión de gen, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo, imatinib, PD180970, AG957, NSC 680410 o PD173955 de ParkeDavis;
- 25 j) compuestos que apuntan a, que reducen o inhiben la actividad de miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de serina/treonina quinasas, miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK y Ras/MAPK, o la familia PI(3) quinasa, o de la familia quinasa relacionada con PI(3)-quinasa, y/o miembros de la familia quinasa dependientes de ciclina (CDK) y son especialmente aquellos derivados de estaurosporina divulgados en la Patente de los Estados Unidos No. 5,093,330, por ejemplo, midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por
- 30 ejemplo, UCN-01; safinol; BAY 43-9006; Briostatina 1; Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como los divulgados en WO 00/09495; FTIs; PD184352; o QAN697 (un inhibidor de PI3K);
- k) compuestos que apuntan a, que reducen o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteína tirosina quinasa, tales como compuestos que apuntan a, reducen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteína tirosina quinasa incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es preferiblemente un compuesto de peso molecular bajo ($Mr < 1500$), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto seleccionado de la clase bencilidenomalonitrilo o el S-arilbencenomalonitrilo o clase de compuestos de quinolina bisustrato, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste de Tirfostin A23/RG-50810, AG 99, Tirfostin AG 213 , Tirfostin AG 1748, Tirfostin AG 490, Tirfostina B44, enantiómero de Tirfostin B44 (+),
- 35 Tirfostin AG 555, AG 494, Tirfostin AG 556, AG957 y adamantil éster del ácido adafostin(4-[[[(2,5-dihidroxifenil) metil]amino]-benzoico, NSC 680410, adafostin; y
- 40 l) compuestos que apuntan a, que reducen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico del receptor del tirosina quinasas (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o hetero-dímeros), tales como compuestos que apuntan a, reducen o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia tirosina quinasa del receptor de EGF, por ejemplo, receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se enlazan a EGF o ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente divulgados en la WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 39, o en EP 0 564 409; WO 99/03854; EP 0520722; EP 0 566 226; EP 0 787 722; EP 0 837 063; Patente de los Estados Unidos No. 5,747,498;
- 45 WO 98/10767; WO 97/30034; WO 97/49688; WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347, por ejemplo, compuesto conocido como CP 358774; WO 96/33980, por ejemplo, compuesto ZD 1839; y WO 95/03283, por ejemplo, compuesto ZM105180, por ejemplo, trastuzumab (HERCEPTIN), cetuximab, Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3; y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina los cuales son divulgados en WO 03/013541.
- 50

Compuestos antiangiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionada con la inhibición de la proteína o de lípidos quinasa, por ejemplo, la talidomida (THALOMID) y TNP-470.

- 5 Los compuestos que apuntan a, reducen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa de lípidos son, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN o CDC25, por ejemplo, ácido ocadaico o un derivado del mismo.

- 10 Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular son por ejemplo, ácido retinoico, α - γ - o δ -tocopherol o α - γ - o δ -tocotrienol. El término inhibidor de la ciclooxigenasa, tal como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, ácido acético de 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilo o lumiracoxib. El término "bisfosfonatos", tal como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El "ácido etridónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada DIDRONEL. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada BONEFOS. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial SKELID. El "ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ARELIA™. El "ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FOSAMAX. El "ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada BONDRANAT. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ACTONEL. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ZOMETA. El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben el objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR) y el cual posee actividad antiproliferativa, tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.
- 25

El término "inhibidor de la heparanasa", tal como se usa aquí, se refiere a compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la degradación de sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

El término "modificador de la respuesta biológica", tal como se usa aquí, se refiere a una linfoquina o interferones, por ejemplo, interferón γ .

- 30 El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras ", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, tal como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo, un "inhibidor de farnesil transferasa ", por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

- 35 El término "inhibidor de la telomerasa", tal como se usa aquí, se refiere a compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor telomerasa, por ejemplo, telomestatin.

El término "inhibidor de aminopeptidasa metionina", tal como se usa aquí, se refiere a compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de aminopeptidasa metionina. Los compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de aminopeptidasa metionina son, por ejemplo, bengamida o un derivado del mismo.

- 40 El término "inhibidor del proteasoma", tal como se usa aquí, se refiere a compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de la proteasoma. Los compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de la proteasoma incluyen, por ejemplo, PS-341 y MLN 341.

- 45 El término "inhibidor de la metaloproteínasa de la matriz" o "inhibidor de MMP", tal como se usa aquí, incluye, pero no se limitan a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat y su marimastat análogo biodisponible oralmente (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MM1270B o AAJ996.

- 50 El término "agentes utilizados en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas", tal como se usa aquí, incluye, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasa similares a FMS, por ejemplo, compuestos que van dirigidos a, que reducen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R); interferón, 1- β -D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK por ejemplo, compuestos que van dirigidos a, disminuyen o inhiben la quinasa del linfoma anaplásico.

Los compuestos que van dirigidos a, reducen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa similares a FMS (FLT-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia quinasa del receptor Flt-3R, por ejemplo, PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

El término "inhibidores de HSP90", tal como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, compuestos que van dirigidos a, que reducen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca del HSP90; que degradan, que apuntan a, que disminuyen o que inhiben las proteínas cliente de HSP90 a través de la ruta de ubiquitina proteasoma. Los compuestos que apuntan a, que reducen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca del HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de la HSP90, por ejemplo, 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina, otros compuestos relacionados con geldanamicina, radicicol y los inhibidores de HDAC.

El término "anticuerpos antiproliferativos", tal como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende, por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre y cuando muestren la actividad biológica deseada. Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con terapias de leucemia estándar, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en combinación con inhibidores de, por ejemplo, farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposide, Mitoxantrona, idarubicina, Carboplatino y PKC412.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código., nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International, por ejemplo, IMS World Publications. Los compuestos mencionados anteriormente, que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la fórmula (I), se pueden preparar y administrar como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

Un compuesto de la fórmula (I) también se puede usar ventajosamente en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o especialmente la radiación.

Un compuesto de fórmula (I) puede en particular ser utilizado como un radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que exhiben pobre sensibilidad a la radioterapia.

Por "combinación", se entiende bien sea una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un kit de partes para la administración combinada en donde un compuesto de la fórmula (I) y un asociado de la combinación se pueden administrar de forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los asociados de combinación muestren un efecto de combinación, por ejemplo, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares tal como se utilizan aquí pretenden abarcar la administración del asociado de combinación seleccionado a un sujeto individual que así lo requiere, (por ejemplo un paciente), y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no se administran necesariamente mediante la misma ruta de administración o al mismo tiempo. El término "combinación farmacéutica" tal como se utiliza aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) y un asociado de combinación, se administran ambos a un paciente simultáneamente en la forma de una entidad o dosificación individual. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula (I) y un asociado de combinación, se administran ambos a un paciente como entidades separadas bien sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites específicos de tiempo; en donde tal administración provee niveles efectivos terapéuticamente de los dos componentes en el cuerpo del paciente. Esto último se aplica también a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

Detalles experimentales:

Hasta ahora puesto que no se describe particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son bien sea conocidos o pueden ser preparados de manera análoga a métodos conocidos en la técnica, o como se describe aquí más adelante.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención sin ninguna limitación.

Abreviaturas:

AcOH	ácido acético
Aq	acuoso
Ar	arilo

	BOC	<i>tert</i> -butil-carbonato
	BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
	br.s.	singlete amplio
	CDCl ₃	cloroformo-d
5	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	CH ₃ CN	acetonitrilo
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	d	doblete
10	dd	doblete de dobletes
	DIPEA	<i>N</i> -etil-diisopropilamina
	DME	1,4-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DBU	1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno
15	DMSO	dimetilsulfóxido
	dt	doblete de tripletes
	EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	eq.	equivalente
	EtOAc	acetato de etilo
20	FCC	cromatográfica de columna instantánea
	h	hora
	HBTU	hexafluorofosfato de (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
	HOBT	benzotriazol-1-ol
25	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	HT	alto rendimiento
	H ₂ O	agua
	Hyflo	Medio Hyflo Super Cel
	Isolute®SCX-2	poliestireno macroporoso de ácido sulfónico soportado en polímero
30	K	kelvin
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	LC	cromatográfica líquida
	M	molar

	MeCN	acetonitrilo
	MeOD	metanol-d4
	MeOH	metanol
	2-Me-THF	2-metiltetrahidrofurano
5	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	MHz	mega herz
	MS	espectroscopia de masas
	M	multiplete
	mBar	milibar
10	mL	mililitro
	mm	milímetro
	mM	millimolar
	min.	minuto
	mw	microondas
15	NaOH	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NaHCO ₃	carbonato de hidrógeno de sodio
	NaOtBu	<i>tert</i> -butóxido de sodio
	NEt ₃	triethylamina
20	NH ₃	amoníaco
	NH ₄ OH	solución concentrada de amoníaco en agua que posee una gravedad específica de 0.88
	NMP	N-metilpirrolidinona
	NMR	resonancia magnética nuclear
	OBD	densidad del lecho óptima
25	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
	Pd(OH) ₂ /C	hidróxido de paladio sobre carbono
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio
	Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃	complejo de cloroformo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio
	PL-HCO ₃ MP	poliestireno macroporoso de carbonato de hidrógeno soportado en polímero
30	PL-SO ₃ H MP	poliestireno macroporoso de ácido sulfónico soportado en polímero
	rt	temperatura ambiente
	Rt	tiempo de retención
	s	singlete

SCX-2	poliestireno macroporoso de ácido sulfónico soportado en polímero
t	triplete
TBME	<i>tert</i> -butilmetil éter
tBuOK	tert-butóxido de potasio
<i>tert</i> -BuONa	tert-butóxido de sodio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatográfica líquida de ultra rendimiento
X-Phos	diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina

10 El equipo de microondas utilizado es un Biotage Initiator®

Todos los compuestos son nombrados usando AutoNom.

Métodos de LCMS utilizados:

15 Método 1 de LC (Tiempo de retención⁽¹⁾): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema HPLC Agilent con una columna de Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 mm, 2.7 µm (Supelco) aplicando un gradiente(H₂O+ ácido fórmico al 0.05%+ Acetato de amonio 3.75 mM)/ (CH₃CN+ácido fórmico al 0.04%) 90/10 a 5/95 durante 3,7 min y 1.2 mL/min como flujo del solvente y luego 5/95 durante 0.7 min con 1.4 mL/min como flujo de solvente y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV 220-400 nm - MS.

20 Método 2 de LC (Tiempo de retención⁽²⁾): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema HPLC Agilent con una columna de Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 mm, 2.7 µm (Supelco) aplicando un gradiente(H₂O+ácido fórmico al 0.05%+Acetato de amonio 3.75 mM)/ (CH₃CN+ácido fórmico al 0.04%) 95/5 a 5/95 durante 3,7 min y 1.2 mL/min como flujo del solvente y luego 5/95 durante 0.7 min con 1.4 mL/min como flujo de solvente y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV 220-400 nm - MS.

25 Método 3 de LC (Tiempo de retención⁽³⁾): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema HPLC Agilent con una columna de Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 mm, 2.7 µm (Supelco) aplicando un gradiente(H₂O+ácido fórmico al 0.05%+Acetato de amonio 3.75 mM)/ (CH₃CN+ácido fórmico al 0.04%) 99/1 durante 0.5 min y 1.2 mL/min como flujo del solvente y luego 99/1 a 5/95 durante 1.7 min y 1.2 mL/min como flujo del solvente y luego 5/95 durante 0.7 min con 1.4 mL/min como flujo del solvente y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV 220-400 nm - MS.

30 Método 4 de LC (Tiempo de retención⁽⁴⁾): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema HPLC Agilent con una columna de Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 mm, 2.7 µm (Supelco) aplicando un gradiente(H₂O+ácido fórmico al 0.05%+Acetato de amonio 3.75 mM)/ (CH₃CN+ácido fórmico al 0.04%) 90/10 a 5/95 durante 1.7 min y 1.2 mL/min como flujo del solvente y luego 5/95 durante 0.7 min con 1.4 mL/min como flujo del solvente y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV 220-400 nm - MS.

35 Método 5 de LC (Tiempo de retención⁽⁵⁾): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema HPLC Agilent con una columna de Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 mm, 2.7 µm (Supelco) aplicando un gradiente(H₂O+0.05% TFA)/(CH₃CN+0.04% TFA) 95/5 a 5/95 durante 3,7 min y 1.2 mL/min como flujo del solvente y luego 5/95 durante 0.7 min con 1.4 mL/min como flujo de solvente y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV 220-400 nm - MS.

40 Método 6 de LC (Tiempo de retención⁽⁶⁾): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema HPLC Agilent con una columna de Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 mm, 2.7 µm (Supelco) aplicando un gradiente(H₂O+TFA)/(CH₃CN+0.04% TFA) 99/1 durante 0.5 min y 1.2 mL/min como flujo del solvente y luego 99/1 a 5/95 durante 1.7 min y 1.2 mL/min como flujo del solvente y luego 5/95 durante 0.7 min con 1.4 mL/min como flujo del solvente y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV 220-400 nm - MS.

45 Método 7 de LC (Tiempo de retención⁽⁷⁾): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema de HPLC Waters Agilent con una columna de Ascentis®Express C18 de 30 x 2.1 mm, 2.7 µm (Supelco) aplicando un gradiente (H₂O+0.05% TFA)/(CH₃CN+0.04% TFA) 90/10 a 5/95 durante 1.7 min y 1.2 mL/min como flujo el solvente y luego 5/95 durante 0.7 min con 1.4 mL/min como flujo del solvente y 40°C para la temperatura del horno. Método de detección UV 220-400 nm - MS.

Método 8 de LC (Tiempo de retención⁽⁸⁾): Los tiempos de retención (Rt) se obtuvieron en un sistema de alianzas-HT de HPLC Waters con una columna Xterra MS C18, 50x4.6mm, 5 µm, fase reversa, aplicando un gradiente (H₂O+0.1% TFA)/(CH₃CN+0.1% TFA) 95/5 a 0/100 durante 8.0 min y 2.0 mL/min como flujo de solvente y 45°C para la temperatura del horno. Método de detección UV 220-400 nm - MS.

5 Método de purificación:

HPLC Gilson de fase reversa preparativa

• Método A: Columna SunFire prep C18 OBD 5 µm, 30 x 100mm de WATERS, con H₂O + TFA al 0.1% y acetonitrilo + TFA al 0.1% como fase móvil. Método de detección UV 220-400 nm

10 • Método B: Columna Atlantis prep T3 OBD 5 µm, 30 x 150mm de WATERS, con H₂O + TFA al 0.1% y acetonitrilo + TFA al 0.1% como fase móvil. Método de detección UV 220-400 nm

• Método C: Columna XTerra RP18 OBD 5 µm, 19 x 50mm de WATERS, con H₂O + TFA al 0.1% y acetonitrilo + TFA al 0.1% como fase móvil. Método de detección UV 220-400 nm

Difracción en Polvo de rayos X

Instrumentación:

Método X1

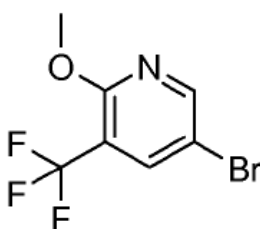
Instrumento	Bruker AXS, D8 Advance
Irradiación	CuKα (30 kV, 40 mA)
Detector	Detector PSD (Vantec)
Rango de barrido	2°-40° (valor 2 theta)

Método X2

Instrumento	Bruker D8 GADDS Discover
Irradiación	CuKα (40 kV, 40 mA)
Detector	Detector de área HI-STAR
Rango de barrido	6°-40° (valor 2 theta)

15

Preparación de compuestos intermedios

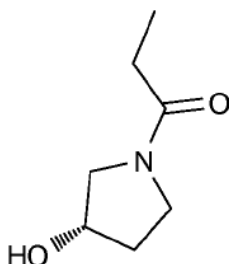


Intermediario 1: 5-Bromo-2-metoxi-3-trifluorometil-piridina

20 Un 2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (20.0 g, 113.0 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (43.6 g, 152.0 mmol) se agregó TFA (80 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de argón. El TFA se eliminó *in vacuo* (50 mbar, 45°C) y el residuo se suspendió en tert-butil metil éter (200 mL). El sólido incoloro resultante se retiró por filtración y se lavó con tert-butil metil éter (50 mL). El filtrado se concentró *in vacuo* y se suspendió en EtOAc (50 mL). El sólido incoloro insoluble se retiró por filtración y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró *in vacuo*, se diluyó con heptano/tert-butil metil éter (5/1, 20 mL) y el sólido insoluble incoloro se retiró por filtración. El filtrado se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel con heptano/EtOAc, 100/0 a 90/10. El producto crudo se filtró a través de un tapón de NaHCO₃ (20 g) y el filtrado se evaporó *in vacuo* para dar un aceite color dorado (27.9 g). El aceite se disolvió en heptanos (20 mL) y se purificó mediante filtración a través de un tapón de sílica gel (80 g), eluyendo con heptano para dar 5-bromo-2-metoxi-3-

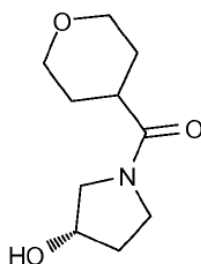
25

(trifluorometil)piridina como un aceite incoloro (22.5g, rendimiento del 74%). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ ppm 4.03 (s, 3H) 7.95 (d, 1H) 8.4 (d, 1 H).



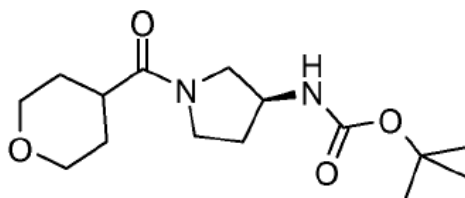
Intermediario 2: 1-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona

- 5 Se combinaron en un matraz en forma de pera (S)-pirrolidin-3-ol (10.0 g, 81.0 mmol), trietilamina (23.6 mL, 170.0 mmoles) y CH_2Cl_2 (150 mL) para dar una suspensión de color beige. La mezcla se enfrió a -10°C y se agregó cloruro de propionilo (7.06 mL, 81.0 mmol) gota a gota durante 15 minutos, manteniendo la temperatura entre -10 a 0°C . La suspensión de color beige resultante se agitó durante 2 horas a 0°C . Se agregó MeOH (9,8 mL) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 h para dar una solución de color marrón. La mezcla se evaporó *in vacuo* para dar un residuo de color beige el cual se agitó en dietil éter (200 mL) y se filtró. El filtrado se evaporó *in vacuo* para dar 1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona como un aceite amarillo (11.23 g, rendimiento del 95%) ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ ppm 0.92-1.02 (m, 3H) 1.67-1.97 (m, 2H) 2.13-2.28 (m, 2H) 3.18-3.52 (m, 4H) 4.17-4.32 (m, 1 H) 4.85-4.97 (m, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+= 144.0$



- 15 Intermediario 3: ((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-(tetrahydro-piran-4-il)-metanona

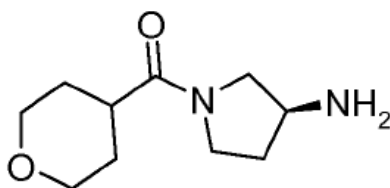
El clorhidrato de (S)-pirrolidin-3-ol (3.69 g, 29.9 mmol) y trietilamina (6.65 g, 9.16 mL, 65.7 mmol) se pusieron en CH_2Cl_2 (15 mL). La suspensión se enfrió a -3°C . A esta mezcla, se agregó lentamente una solución de cloruro de tetrahydro-piran-4-carbonilo (4.67 g, 29.9 mmoles) en CH_2Cl_2 (15 mL). A continuación, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1.5 h a $3-10^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se concentró entonces para dar un polvo. A este polvo, adición de EtOAc (100 mL). El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado recuperado se concentró entonces para dar ((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(tetrahydro-piran-4-il)-metanona como un polvo de color beige. (6.77 g, rendimiento del 98%). ^1H -RMN (400 MHz, Metanold4, 298 K): δ ppm 1.59-2.15 (m, 6H) 2.69-2.86 (m, 1 H) 3.43-3.75 (m, 6H) 3.94-4.00 (m, 2H) 4.37-4.48 (m, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+= 199.9$, Tiempo de Retención⁽⁶⁾ = 0.86 min



- 25 Intermediario 4: Tert butil éster del ácido [(S)-1-(tetrahydro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-carbámico

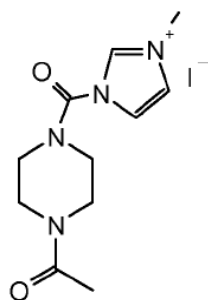
A una solución agitada vigorosamente de cloruro de tetrahydro-2H-piran-4-carbonilo (0.455 g, 3.06 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agregó porción a porción simultáneamente NaHCO_3 saturada (ac.) (10 mL) y una solución del tert butil éster del ácido (S)-pirrolidin-3-il]-carbámico (570 mg, 3.06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 h. La capa orgánica se separó por filtración a través de un tubo de separación de fases, se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía instantánea sobre

sílica gel con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para dar tert-butil éster del ácido [(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-carbámico como una goma incolora (0.623 g, rendimiento del 68%) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+= 299.6$, Rt (7) = 0.73 min.



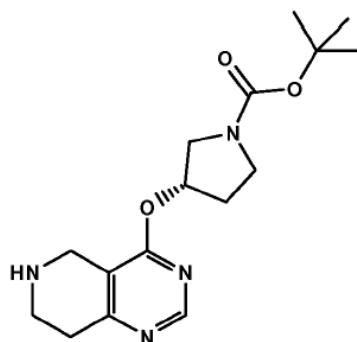
Intermediario 5: (S)-3-Amino-pirrolidin-1-il-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

- 5 A tert-butil éster del ácido (S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-carbámico (intermediario 4) (0.623 g, 2.09 mmol) en CH_2Cl_2 (2.0 mL) se agregó TFA (2.0 mL) y la mezcla resultante fue mantenida a temperatura ambiente durante 8 h. Se evaporó *in vacuo* y se eluyó a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, después con amoníaco 2 M en metanol. Se concentraron fracciones básicas *in vacuo* para dar [(S)-3-amino-pirrolidin-1-il-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona como un sólido incoloro (0.34 g, rendimiento del 82%) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+= 199.0$, Tiempo de retención⁽³⁾ = 0.1 min.
- 10



Intermediario 6: Yoduro de 3-(4-Acetil-piperazin-1-carbonil)-1-metil-3H-imidazol-3-io

- 15 Se sometieron a reflujo 1-(Piperazin-1-il)etanona (143 mg, 1.12 mmoles) y CDI (199 mg, 1.23 mmol) en THF (10 mL) bajo atmósfera de argón durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL) y agua (5 mL) y la capa orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se concentró *in vacuo*. Disuelto en acetonitrilo (5 mL) en un vial de vidrio y se agregó yoduro de metilo (0.279 mL, 4.46 mmol). El vial se tapó y se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evaporó *in vacuo* y el residuo se trituró con heptano/EtOAc, 10/1 (10 mL) para dar 3-yoduro de (4-acetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-3H-imidazol-3-io como una goma incolora (400 mg) la cual se usó sin purificación adicional.



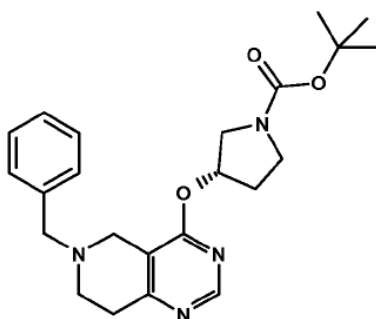
- 20 Intermediario 7: Tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-Tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico

- 25 Se purgó con argón $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1.2 g, 1.71 mmol), se agregó tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-Bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (10.95 g, 26.7 mmol) disuelto en metanol (25 mL) seguido por la adición de formiato de amonio (1.68 g, 26.7 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un paño de celita y se concentró bajo vacío.

La purificación por cromatografía instantánea sobre sílica gel (CH_2Cl_2 luego TBME luego TBME/MeOH 100/0 a 90/10 luego TBME/MeOH/ NH_4OH 85/15/5) dieron tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-4-iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (7.39 g, rendimiento del 87%) como un aceite pegajoso amarillo. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4 , 298K) δ ppm 1.46-1.46 (m, 9 H) 2.10 - 2.30 (m, 2 H) 2.78-2.83 (m, 2 H) 3.11-3.14 (m, 2 H) 3.41 - 3.60 (m, 3 H) 3.65-3.72 (m, 1 H) 3.78 (s, 2 H) 5.68 (m, 1 H) 8.52 (s, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=321.2$, Tiempo de retención $^{(2)}=0.87$ min

Síntesis alternativa para el intermediario 7:

Se purgó con nitrógeno $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1.54 g, 2.2 mmol), se agregó tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (8.5 g, 20.67 mmol) disuelto en metanol (50 mL) seguido por la adición de formiato de trietilamonio (7.9 g, 53.7 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un paño de celita y el filtrado se sometió a partición entre 2-Me-THF (50 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica superior se recogió y la fase acuosa inferior se volvió a extraer con 2-Me-THF (10 mL). Todas las capas orgánicas se combinaron y se concentraron bajo vacío para proveer tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-4-iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (6,2 g, rendimiento del 94%) como una goma amarilla.

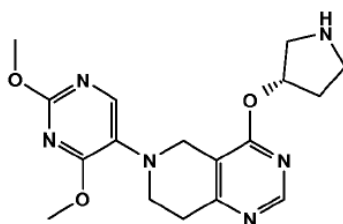


Tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-Bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico

A una solución de tert-butil éster del ácido (S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxílico (0.94 g, 5.01 mmoles) en THF (20 mL) se agregó bajo argón NaH (0.23 g, 5.78 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min., luego se agregó 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (1 g, 3.85 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se detuvo con H_2O , se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílica gel (heptanos/acetato de etilo, 1/1) dio el tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (1.35 g, rendimiento del 85%) como una goma amarilla. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 2.00 - 2.20 (m, 2 H) 2.35-2.81 (m, 4 H) 3.36-3.63 (m, 6 H) 3.70 (br.s, 2 H) 5.50-5.59 (m, 1 H) 7.25-7.37 (m, 5H) 8.56 (s, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=411.6$, Tiempo de retención $^{(7)}=1.00$ min

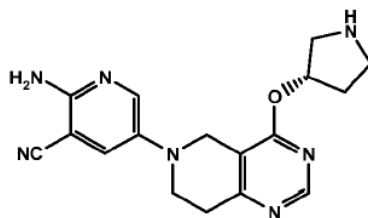
Síntesis alternativa para el tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico

A una solución de tert-butil éster del ácido (S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxílico (6.21 g, 33.16 mmol) y 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (9 g, 34.65 mmol) en 2-Me-THF (100 mL) se agregó bajo nitrógeno tBuOK (8.17 g, 72.95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. La mezcla se detuvo con H_2O . La capa orgánica se lavó con salmuera. La solución orgánica resultante se concentró *in vacuo* para proveer el tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d] irimidin-4-iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (12.6 g, rendimiento del 89%) como una goma amarilla.



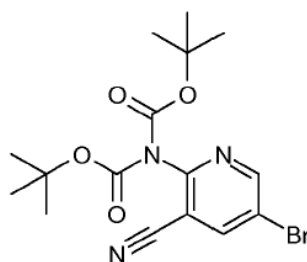
Intermediario 8: 6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina

Se combinaron 5-Bromo-2,4-dimetoxi-pirimidina (89 mg, 0.41 mmol), X-Phos (46 mg, 0.09 mmol) bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (29 mg, 0.03 mmol), carbonato de cesio (203 mg, 0.62 mmol) y se purgaron 10 minutos con Argón. A esta mezcla se agregó tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (intermediario 7) (100 mg, 0.31 mmol) en dioxano (4 mL). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4.5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de un paño de celita. El filtrado se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) (10 mL), salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. Disuelto en dioxano (4 mL) y agregado a un vial de vidrio que contiene 5-bromo-2,4-dimetoxi-pirimidina (89 mg, 0.41 mmoles), X-Phos (46 mg, 0.09 mmol) tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (29 mg, 0.03 mmol), carbonato de cesio (203 mg, 0.62 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4.5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de un paño de celita. El filtrado se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con una NaHCO₃ saturado (ac.) (10 mL) y luego con salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo* para dar tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico, el cual se usó sin purificación adicional. Se disolvió tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico en CH₂Cl₂ (2.0 mL) y TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC Gilson en fase reversa preparativa y subsecuente neutralización de las fracciones combinadas por cartucho de PL-HCO₃ y liofilización dio 6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina como un polvo de color amarillo (11 mg, rendimiento del 10% en 2 etapas) LCMS: [M+H]⁺= 359.1, Tiempo de retención⁽²⁾= 0.79 min



Intermediario 9: 2-Amino-5-[4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]nicotinonitrilo

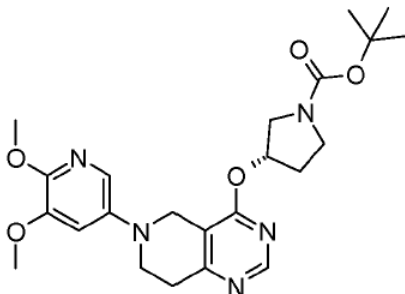
Se combinaron tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (84 mg, 0.263 mmol), ácido imidodicarbónico, 2-[5-bromo-3-(ciano)-2-piridinil]-, 1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster (115 mg, 0.289 mmol), X-Phos (376 mg, 0.079 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (24 mg, 0.026 mmol), carbonato de cesio (171 mg, 0.526 mmol) en un vial de vidrio y se purgaron 10 minutos con Argón. A esta mezcla se agregó dioxano (4.0 mL), el vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1.5 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de un paño de Celita, el filtrado se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo* para dar (S)-tert-butil-3-(6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-5-(ciano)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato el cual se utilizó sin purificación adicional. El (S)-tert-butil-3-(6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-5-(ciano)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato se disolvió en CH₂Cl₂ (2.0 mL) y se agregó TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC Gilson en fase reversa preparativa y subsecuente neutralización de las fracciones combinadas por cartucho de PL-HCO₃ y liofilización dio 2-amino-5-[4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]nicotinonitrilo como un polvo amarillo (17 mg, rendimiento del 19% durante 2 etapas). LCMS: [M+H]⁺= 338.3, Tiempo de Retención⁽³⁾= 1.16 min.



2-[5-bromo-3-(ciano)-2-piridinil]-, 1,3-bis(1,1-dimetiletil) éster del ácido imidodicarbónico

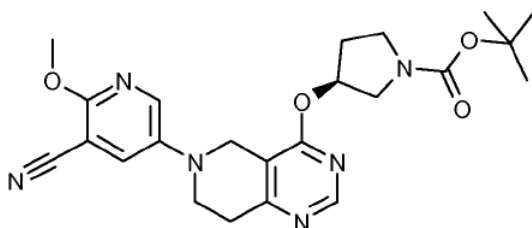
A 2-amino-5-bromonicotinonitrilo (0.785 g, 3.96 mmol), trietilamina (0.553 mL, 3.96 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0.164 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) se agregó di-tert-butildicarbonato (2.16 g, 9.91 mmol) y la mezcla resultante

se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó hasta sequedad *in vacuo* y triturado en heptano (25 mL) durante 72 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con heptano (10 mL) para dar 2-[5-bromo-3-(ciano)-2-piridinil]-, 1,3-bis(1,1-dimetiletil) éster del ácido imidodicarbónico como un sólido beige (1.1 g, rendimiento del 70%).
¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃, 298K) 1.51 (s, 18H) 8.16 (d, 1H) 8.77 (d, 1H). LCMS: [M+H]⁺=398/400.1, Tiempo de Retención⁽⁴⁾= 1.43 min.



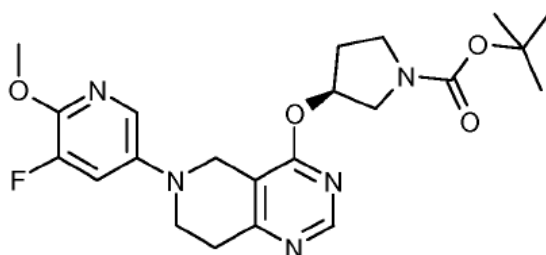
Intermediario 10: Tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

A un vial de vidrio se agregó tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (1.00 g, 3.12 mmol), 5-bromo-2,3-dimetoxipiridina (0.82 g, 3.75 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0.46 g, 4.68 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.11 g, 0.13 mmol), 2-di-*t*-butilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0.06 g, 0.18 mmol) y tolueno anhidro (10 mL). El vial se purgó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 18 h a 80°C. Se dejó enfriar y se filtró a través de un paño de celita. El filtrado se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. Purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel con EtOAc/MeOH, 98/2 a 92/18 para dar tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico como una espuma de color amarillo pálido (1.05 g, rendimiento del 74%). LCMS: [M+H]⁺=458.1, Tiempo de retención⁽⁴⁾= 1.02 min.



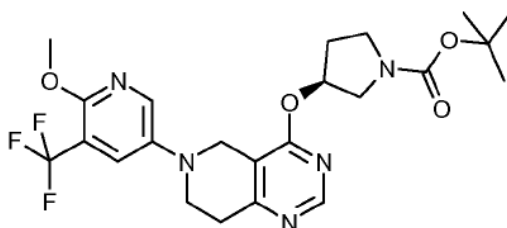
Intermediario 11: Tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(5-Ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

A un vial de vidrio se agregó tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (630 mg, 1.97 mmol), 5-bromo-2-metoxinicotinonitrilo (419 mg, 1.97 mmol), carbonato de cesio (1281.0 mg, 3.93 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (180 mg, 0.20 mmol), X-Phos (319 mg, 0.67 mmol) y dioxano anhidro (10.0 mL). El vial se purgó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1 hora a 110°C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y agua (30 mL) y se filtró a través de un paño de celita. La fase orgánica se separó por filtración a través de un tubo de separación de fases y se concentró *in vacuo*. Se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel con heptano/EtOAc, 80/20 a 0/100 para dar tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico como una goma marrón (350 mg, rendimiento del 39%) LCMS: [M+H]⁺=453.6, Tiempo de retención⁽⁷⁾= 1.29 min.



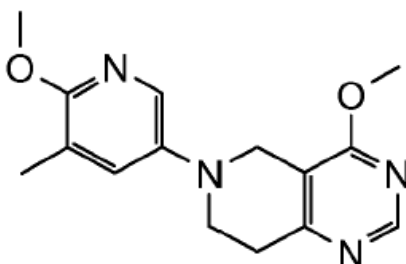
Intermediario 12: Tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

- 5 A un vial de vidrio se agregó tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (150 mg, 0.47 mmol), 5-bromo-3-fluoro-2-metoxipiridina (96 mg, 0.47 mmol), carbonato de cesio (305 mg, 0.94 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (43 mg, 0.05 mmol), X-Phos (76 mg, 0.16 mmol) y dioxano anhidro (2.0 mL). El vial se purgó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1.5 horas a 110°C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con CH₂Cl₂ (25 mL), se filtró a través de un paño de celita y se concentró *in vacuo*. Se purificó por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) para dar tert-butil éster trifluoroacetato del ácido (S)-3-[6-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico como una goma marrón (45 mg, rendimiento del 17%) LCMS: [M+H]⁺=446.4, Tiempo de retención ⁽⁴⁾= 1.41 min.



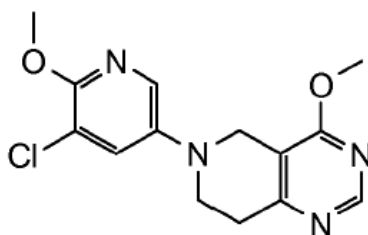
- 15 Intermediario 13: tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

- 20 A un vial de vidrio se agregó tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (150 mg, 0.47 mmol) 5-bromo-2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (intermediario 1) (120 mg, 0.47 mmol), carbonato de cesio (305 mg, 0.94 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (43 mg, 0.05 mmol), X-Phos (76 mg, 0.16 mmol) y dioxano anhidro (2.0 mL). El vial se purgó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1h a 110°C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18h. Se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y agua (2 mL), se filtró a través de un paño de celita. La fase orgánica se separó por filtración a través de un tubo de separación de fases y se concentró *in vacuo*. Se purificó por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) para dar (S)-tert-butil 3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato trifluoroacetato tert-butil éster trifluoroacetato del ácido (S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico como una goma marrón (90 mg, rendimiento del 32%) LCMS: [M+H]⁺=496.5, Tiempo de retención ⁽⁷⁾= 1.43 min.



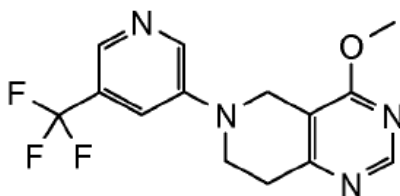
Intermediario 14: 4-Metoxi-6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

A un vial de vidrio se agregó 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (WO 2008/130481, p 47) (0.570 g, 3.45 mmol), 5-bromo-2-metoxi-3-metilpiridina (0.697 g, 3.45 mmol), carbonato de cesio (2.25 g, 6.90 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.316 g, 0.345 mmol), X-Phos (0.493 g, 1.04 mmol) y dioxano anhidro (5 mL). El vial se purgó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1h 45 min a 110°C luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un paño de celita y se concentró *in vacuo*. Se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel con heptano/EtOAc, 100/0 a 0/100 luego EtOAc/MeOH, 90/10 para dar 4-metoxi-6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina como una goma marrón (0.36 g, rendimiento del 36%) LCMS: [M+H]⁺=287.0, Tiempo de retención ⁽⁷⁾= 0.80 min.



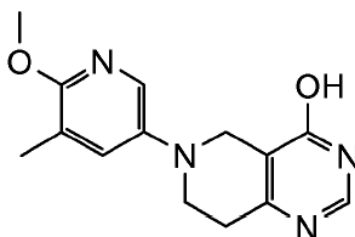
Intermediario 15: 6-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

A un vial de vidrio se agregó 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (WO 2008/130481, p 47) (0.273 g, 1.65 mmol), 5-bromo-3-cloro-2-metoxipiridina (0.368 g, 1.65 mmol), tert-butoxido de sodio (318 mg, 3.31 mmol), diacetoxipaladio (0.037 g, 0.17 mmol), X-Phos (0.079 g, 0.17 mmol) y tolueno anhidro/tert-butanol, 5 /1 (6 mL). El vial se purgó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 2h a 110°C luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y agua (2 mL), se filtró a través de un paño de celita. La fase orgánica se separó por filtración a través de un tubo de separación de fases y se concentró *in vacuo*. Se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel con heptano/EtOAc 100/0 a 0/ 100 para dar 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina como un sólido amarillo (95 mg, rendimiento del 19%) LCMS: [M+H]⁺=307.0 / 308.9, Tiempo de retención ⁽⁸⁾= 1.62 min.



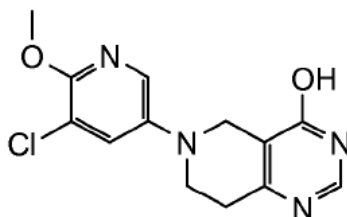
Intermediario 16: 4-Metoxi-6-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

A un vial de vidrio se agregó 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (0.273 g, 1.65 mmol), 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina (0.373 g, 1.65 mmol), carbonato de cesio (1.08 g, 3.31 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.076 g, 0.083 mmol), X-Phos (0.079 g, 0.165 mmol) y dioxano anhidro (5 mL). El vial se purgó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1.5h a 110°C. Se filtró a través de un paño de celita, se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel con heptano/EtOAc, 100/0 a 0/100 para dar 4-metoxi-6-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina como una goma color naranja (195 mg, rendimiento del 34%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 298K) 2.95 (t, 2H) 3.77 (t, 2H) 4.02 (s, 3H) 4.37 (s, 2H) 7.67-7.71 (m, 1 H) 8.30-8.34 (m, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.67-8.71 (1 H, m) LCMS: [M+H]⁺=311.2, Tiempo de retención ⁽⁴⁾= 0.94 min.



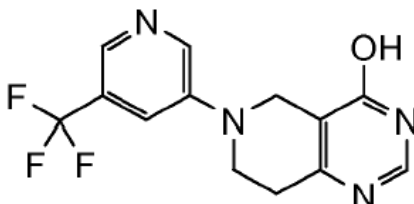
Intermediario 17: 6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol

A 4-metoxi-6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (intermediario 14) (360 mg, 1.26 mmol) en MeOH (2.0 mL) en un vial de vidrio se agregó NaOH(ac) 2M (2.0 mL). El vial se tapó y se calentó a 90°C durante 24 horas. Se acidificó con AcOH glacial hasta pH 6, se evaporó *in vacuo* y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). Con cada extracción, la capa de CH₂Cl₂ se decantó del residuo sólido. Las capas de CH₂Cl₂ se combinaron y se eluyeron a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, luego con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron *in vacuo* para dar 6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ol como una goma de color marrón (260 mg, rendimiento del 76%) LCMS: [M+H]⁺=273.1, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.33 min.



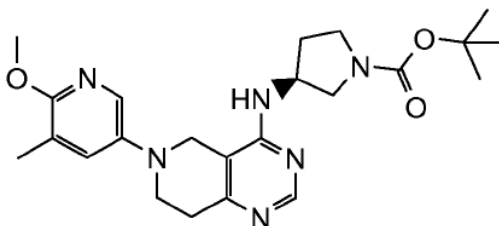
Intermediario 18: 6-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol

A 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (intermediario 15) (95 mg, 0.31 mmol) en MeOH (5.0 mL) en un vial de vidrio se agregó NaOH(ac) 2M (3.0 mL). El vial se tapó y se calentó a 90°C durante 24 horas. Se acidificó con AcOH glacial hasta pH 6, se evaporó *in vacuo* y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 50 mL con agitación). Con cada extracción, la capa de CH₂Cl₂ se decantó del residuo sólido. Se combinaron las capas de CH₂Cl₂. El residuo sólido se lavó entonces con agua (10 mL) y se filtró. Este sólido filtrado se combinó con las capas de CH₂Cl₂ y se evaporó *in vacuo* para dar 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol como un sólido amarillo (90 mg, rendimiento del 107%) LCMS: [M+H]⁺=293.0/294.8, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.38 min.



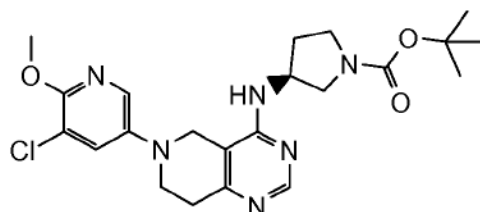
Intermediario 19: 6-(5-Trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol

A 4-metoxi-6-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina ((intermediario 16) (190 mg, 0.612 mmol) en MeOH (2.0 mL) en un vial de vidrio se agregó NaOH(ac) 2M (2.0 mL). El vial se tapó y se calentó a 90°C durante 24 horas. Se acidificó con AcOH glacial hasta pH 6, se evaporó *in vacuo* y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL con sonicación). Con cada extracción, la capa de CH₂Cl₂ se decantó del residuo sólido. Las capas de CH₂Cl₂ se combinaron y se eluyeron a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, luego con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron *in vacuo* para dar 6-(5-(trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol como un sólido amarillo (167 mg) LCMS: [M+H]⁺=297.2, Tiempo de retención ⁽⁴⁾= 0.69 min.



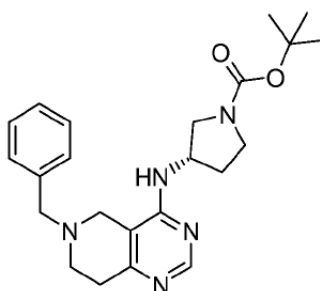
Intermediario 20: tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico

A 6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol ((intermediario 17) (178 mg, 0.654 mmol) en acetonitrilo (2.0 mL) se agregó BOP (376 mg, 0.854 mmol) y DBU (0.197 mL, 1.31 mmol). La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 min y luego se añadió (S)-tert-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato (365 mg, 1.96 mmol) en acetonitrilo (2,0 mL) y la mezcla se calentó a 75°C durante 72h. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* y se purificó por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) para dar tert-butil éster trifluoroacetato del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (60 mg, rendimiento del 17%) como una goma de color marrón. LCMS: [M+H]⁺=441.2, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.50 min



10 Intermediario 21: tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico

A 6-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol ((intermediario 18) (90 mg, 0.31 mmol) en acetonitrilo (3.0 mL) se agregó BOP (177 mg, 0.40 mmol) y DBU (0.15 mL, 0.99 mmol). La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 min y luego se agregó (S)-tert-butil 3-aminopirrolidin-1-carboxilato (0.17, 0.93 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* y se purificó por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) para dar tert-butil éster trifluoroacetato del ácido (S)-3-[6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (50 mg, rendimiento del 35%) como una goma color marrón. LCMS: [M+H]⁺= 461.1/ 463.0, Tiempo de retención ⁽⁴⁾= 0.93 min.

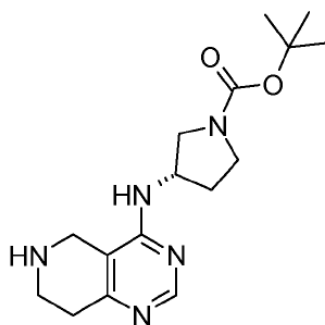


20 Intermediario 22: tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-Bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico

Se calentaron en un vial sellado a 120°C durante 42 horas 6-Bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (5.0 g, 19.06 mmol), (S)-tert-butil 3-aminopirrolidin-1-carboxilato (4.11 g, 20.96 g) y trietilamina (3.98 mL, 28.6 mmol). La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con tert-butil metil éter (100 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó *in vacuo* para dar una goma de color marrón. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel con EtOAc/MeOH, 98/2 a 82/18 para dar tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico como una espuma de color amarillo pálido (7.36 g, rendimiento del 93%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ ppm 1.48 (s, 9H) 2.10-2.31 (m, 2H) 2.80-2.96 (m, 4H) 3.15-3.87 (m, 8H) 4.44-4.77 (m, 1 H) 5.62-5.73 (m, 1 H) 7.29-7.45 (m, 5H) 8.50 (s, 1 H). LCMS: [M+H]⁺=410.0, Tiempo de retención ⁽⁶⁾= 1.39 min.

Síntesis alternativa para el intermediario 22:

Se agregó (S)-tert-Butil-3-aminopirrolidin-1-carboxilato (50 g, 192.5 mmol) a 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (39.440 g, 211.8 mmol) en solución de NMP (200 mL) seguido por la adición de K₂CO₃ (39.9 g, 288.8 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar, se sometió a partición entre agua (300 mL) y acetato de etilo (500 mL). La fase acuosa inferior se desechó y la fase orgánica superior se lavó con salmuera (150 mL) y se concentró *in vacuo* para proveer tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico crudo como una espuma de color amarillo pálido (76.44 g, rendimiento del 97%).

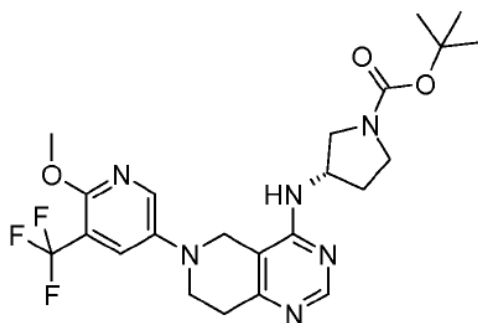


Intermediario 23: tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico

- 5 A una solución de tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico ((intermediario 22) (30.1 g, 73.5 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (3.3 g) luego formiato de amonio (4.63 g, 73.5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Se agregó formiato de amonio (0.38 g, 6.02 mmol) y el calentamiento continuó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró a través de un paño de celita, lavando con MeOH (50 mL) y luego CH_2Cl_2 (50 mL). El filtrado se evaporó *in vacuo* para dar un aceite marrón. Disuelto en CH_2Cl_2 (100 mL), se agregó
- 10 NaHCO_3 sólido (10 g) y se filtró a través de un paño de celita. El filtrado se evaporó *in vacuo* para dar un aceite marrón. Se disolvió en EtOAc (50 mL) y precipitó un sólido que se filtró para dar tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico como un sólido beige (15.55 g, rendimiento del 66%). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ ppm 1.40 (s, 9H) 1.81-1.98 (m, 1 H) 2.05-2.17 (m, 1 H) 2.92 (t, 2H) 3.10-3.46 (m, 5H) 3.49-3.63 (m, 3H) 4.47-4.63 (m, 1 H) 6.46 (d, 1 H, N-H) 8.25 (s, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320.0$, Tiempo de retención $^{(6)} = 1.29$ min.
- 15

Síntesis alternativa para el intermediario 23:

- Se purgó $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (6.60 g, 5.3 mmol) con nitrógeno, se agregó tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico ((intermediario 22) disuelto en metanol (164 mL) seguido por la adición de trietilformiato de amonio (28.4 g, 188.0 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un paño de celita y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se recristalizó con metil tert-butil éter (200 mL) y heptanos (50 mL) para proveer tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico como un sólido beige (25.7 g, rendimiento del 85%).
- 20



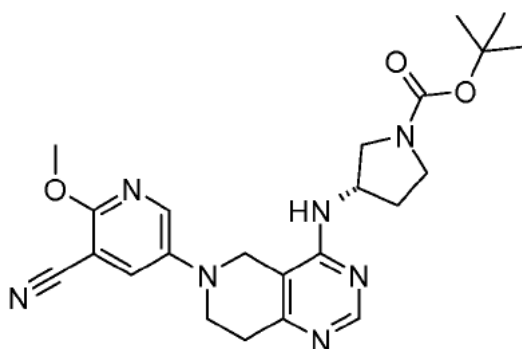
- 25 Intermediario 24: tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico

- A un vial de vidrio se agregó tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico ((intermediario 23) (3.5 g, 10.96 mmol), 5-bromo-2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (intermediario 1) (3.09 g, 12.05 mmol), tert-butoxido de sodio (1.58 g, 16.44 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.502 g, 0.548 mmol), 2-di-t-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0.225 g, 0.657 mmol) y *tert*-butanol anhidro (6 mL). El vial se purgó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 5 horas a 100°C. Se dejó enfriar y se sometió a partición entre EtOAc (100 mL) y agua (20 mL) y la mezcla bifásica se filtró a través de un paño de celita. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró *in vacuo*. Se purificó por cromatografía de columna instantánea a través de amino sílica gel de Biotage®, eluyendo con heptano/EtOAc, 100/0 hasta 0/100 luego EtOAc/MeOH (90/10) para dar
- 30
- 35

tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico como una espuma de color amarillo (4.00 g, rendimiento del 74%). LCMS: $[M+H]^+=495.2$, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.59 min.

Síntesis alternativa para el intermediario 24:

- 5 A un matraz de vidrio se agregó tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico ((intermediario 23) (6.331 g, 15.86 mmol), 5-bromo-2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (intermediario 1) (4.465 g, 17.442 mmol), tert-butoxido de sodio (2.29 g, 23.78 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.726 g, 0.793 mmol), di-tert-butil(2'-metilbifenil-2-il)fosfina (0.297 g, 0.951 mmol) y *tert*-butanol anhidro (30 mL). El matraz se purgó con una corriente de nitrógeno durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 4 horas bajo reflujo. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se sometió a partición entre EtOAc (100 mL) y agua (20 mL). La mezcla bifásica se filtró a través de un paño de celita. La capa orgánica se separó y se concentró *in vacuo* para dar tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico crudo como una espuma de color amarillo (7.46 g, rendimiento del 95%).

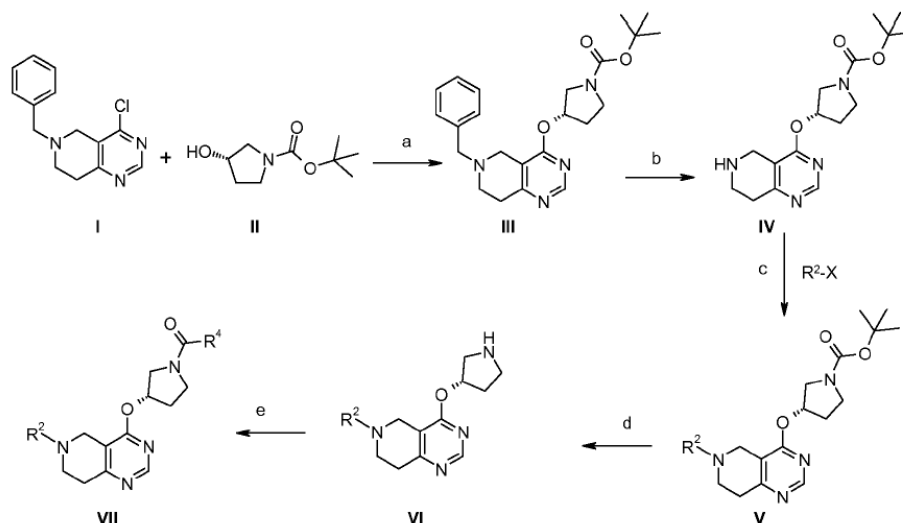


- 15 Intermediario 25: tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(5-Ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico

- 20 A un vial de vidrio se agregó tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico ((intermediario 23) (566 mg, 1.77 mmol), 5-bromo-2-metoxinicotinonitrilo (453 mg, 2.13 mmol), carbonato de cesio (1155 mg, 3.54 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (162 mg, 0.18 mmol), X-Phos (287 mg, 0.60 mmol) y *tert*-butanol anhidro (5 mL). El vial se purgó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 18 horas a 110°C. Se dejó enfriar y se sometió a partición entre CH₂Cl₂ (20 mL) y agua (10 mL) y la mezcla bifásica se filtró a través de un paño de celita. La capa orgánica se separó por filtración a través de un tubo de separación de fases y se concentró *in vacuo*. Se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel con heptano/EtOAc, 100/0 a 0/100 luego EtOAc/MeOH (90/10) para dar tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico como una goma de color marrón (234 mg, rendimiento del 29%). LCMS: $[M+H]^+=452.1$, Tiempo de retención ⁽⁴⁾= 0.90 min.

Preparación de ejemplos

Esquema 1



a) se prepara en primer lugar tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-Bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico **III** haciendo reaccionar el tert-butil éster del ácido 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina con (S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio (NaH) y solvente orgánico polar tal como THF o dioxano bajo condiciones de gas inerte a temperatura ambiente. b) La N-desbencilación se lleva a cabo bajo condiciones de hidrogenación por transferencia habituales, usando entre los posibles catalizadores de paladio, preferiblemente hidróxido de paladio sobre carbono Pd(OH)₂/C y entre las posibles sales de formiato, preferiblemente formiato de amonio y solvente orgánico tal como preferiblemente metanol. La reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo condiciones de reflujo. c) Acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig entre tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico **IV** y bromuro de arilo de la fórmula general R²-X donde X=bromo o yodo se lleva a cabo bajo condiciones habituales de Buchwald-Hartwig usando un ligando tal como X-Phos o 2-di-t-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo con un catalizador de paladio tal como Pd₂(dba)₃ o Pd₂(dba)₃.CHCl₃ o Pd(OAc)₂, preferiblemente Pd₂(dba)₃ con X-Phos, una base tal como preferiblemente Cs₂CO₃ o preferiblemente tert-BuONa, y un solvente orgánico tal como preferiblemente dioxano o preferiblemente THF. La reacción se agita preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 80-120°C, preferiblemente 120°C. La reacción preferiblemente puede llevar a cabo bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón. d) La desprotección de N-BOC se lleva a cabo bajo condiciones de desprotección de BOC habituales utilizando entre los ácidos posibles preferiblemente ácido trifluoroacético o HCl y un solvente orgánico adecuado, tal como CH₂Cl₂ o dietil éter. La reacción se realiza preferiblemente a temperatura ambiente. e) La reacción de los compuestos de fórmula general **VI** con un cloruro de ácido de fórmula R⁴C(O)Cl o el ácido carboxílico de fórmula R⁴C(O)OH. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que hay muchas maneras conocidas de preparación de amidas. Por ejemplo, véase Mantabetti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61 (46), pp10827-10852 y las referencias citadas en las mismas. Los ejemplos provistos aquí por lo tanto no tienen la intención de ser exhaustivos, sino meramente ilustrativos.

Se han utilizado los siguientes métodos generales i - v.

i. A una solución agitada vigorosamente de cloruro de ácido (1.3 eq.) en CH₂Cl₂ se agregó simultáneamente porción a porción exceso de NaHCO₃ (ac.) saturado y una solución de la amina de fórmula general **VI** (1.0 eq.) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se concentró *in vacuo* y se purificó por bien sea cromatografía en fase reversa, cromatografía en fase normal o cristalización.

ii. A la amina de la fórmula general **VI** (1.0 eq.) en CH₂Cl₂ se agregó el cloruro de ácido (1.1 eq.) y trietilamina (3.0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y subsecuentemente se sometió a partición entre agua y un solvente orgánico adecuado y se purificó bien sea por cromatografía en fase reversa, cromatografía en fase normal o cristalización.

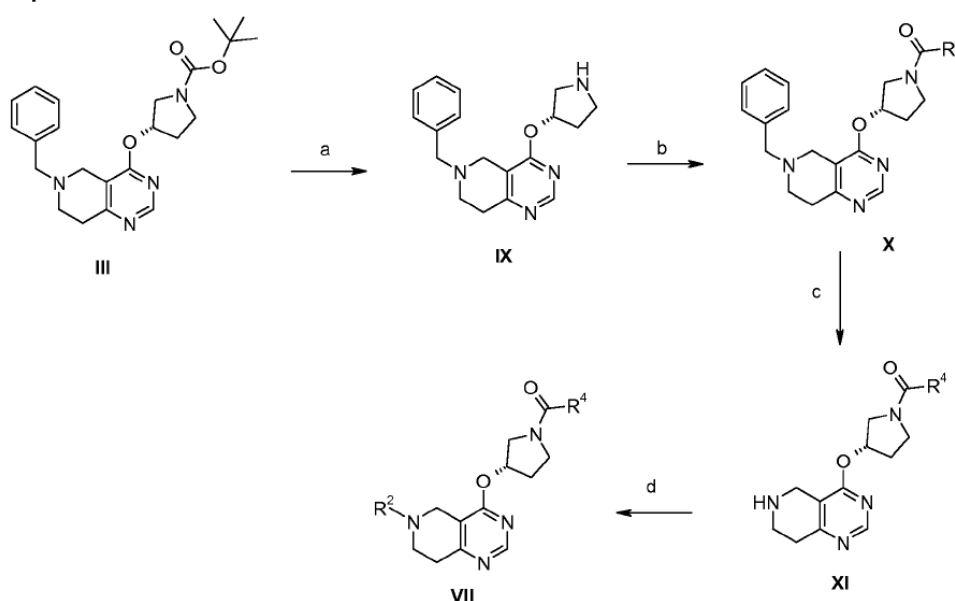
iii. Al ácido carboxílico (1.0 eq.) y HBTU (1.2 eq.) en DMF se agregó trietilamina (4.0 eq.). La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se agregó la amina de fórmula general **VI** (1.0 eq.) en DMF. La mezcla se dejó en agitación

durante la noche a temperatura ambiente y subsecuentemente se sometió a partición entre agua y un solvente orgánico adecuado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se concentró *in vacuo* y se purificó por bien sea cromatografía en fase reversa, cromatografía en fase normal o cristalización.

iv. Al ácido carboxílico (1.0 eq.) y la fórmula general VI amina (1.0 eq.) en DMF se agregó DCC (1.2 eq.) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró *in vacuo* y se purificó bien sea por cromatografía en fase reversa, cromatografía en fase normal o cristalización.

v. Al ácido carboxílico (1.1 eq.) y la fórmula general VI amina (1.0 eq.) en CH_2Cl_2 se agregó benzotriazol-1-ol (1.1 eq.) y EDC (1.6 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y subsecuentemente se sometió a partición entre agua y un solvente orgánico adecuado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se concentró *in vacuo* y se purificó bien sea por cromatografía en fase reversa, cromatografía en fase normal o cristalización.

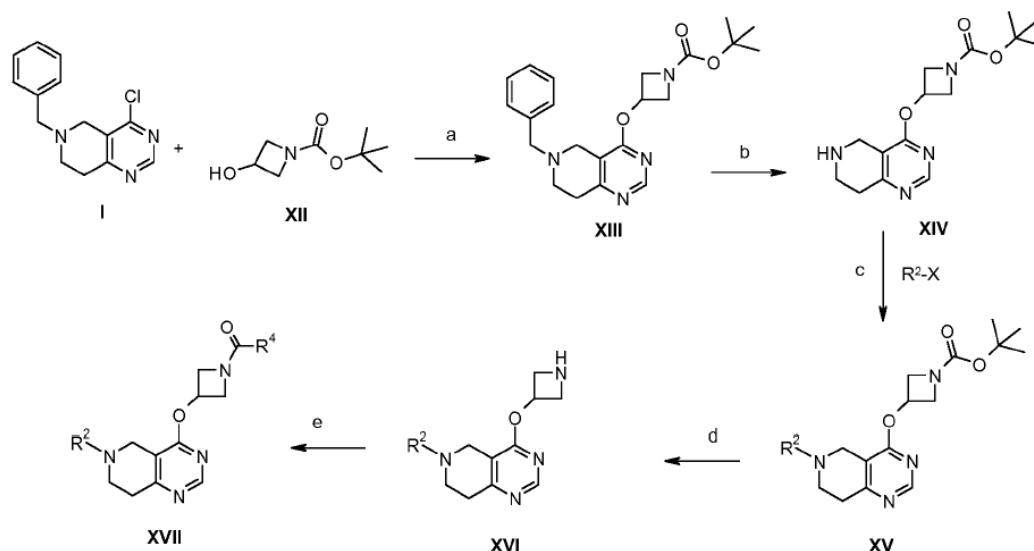
Esquema 2



a) La desprotección de N-BOC se lleva a cabo bajo condiciones de desprotección de BOC habituales utilizando entre el ácido posible preferiblemente ácido trifluoro-acético y solvente orgánico preferiblemente CH_2Cl_2 . La reacción se realiza preferiblemente a temperatura ambiente. b) La reacción del compuesto de fórmula general IX con un cloruro de ácido de fórmula $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ o el ácido carboxílico de fórmula $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ usando métodos generales i - v tal como se describen en el Esquema 1, etapa e. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que hay muchas maneras conocidas de preparación de amidas. Por ejemplo, véase Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 y las referencias citadas en el mismo. Los ejemplos provistos aquí por lo tanto no tienen la intención de ser exhaustivos, sino meramente ilustrativos.

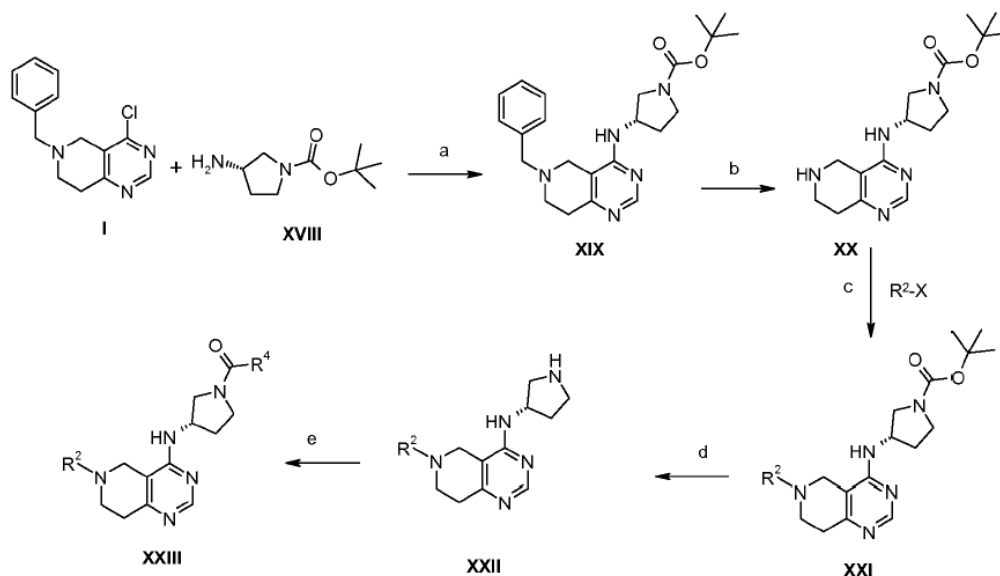
c) La eliminación del grupo protector de bencilo se lleva a cabo utilizando la metodología estándar como se describe en "Protecting groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz, 3rd edition, 1999, John Wiley and Sons. Las condiciones típicas comprenden 1.0 eq. del compuesto de fórmula general X (8.0 eq. de formiato de amonio y 20% (p/p) hidróxido de paladio $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (catalizador) calentado bajo reflujo en metanol. d) El acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig entre el compuesto de fórmula general XI y los compuestos de fórmula general $\text{R}^2\text{-X}$, donde se lleva a cabo X = bromo o yodo bajo condiciones habituales de Buchwald-Hartwig utilizando un ligando tal como X-Phos o 2-di-t-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo con un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, preferiblemente $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con X-Phos, una base tal como preferiblemente Cs_2CO_3 o preferiblemente tert-BuONa , y un solvente orgánico tal como preferiblemente dioxano o preferiblemente THF. La reacción se agita preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 80-150°C, preferiblemente 120°C. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

Esquema 3



Los compuestos de fórmula general XVII se pueden preparar de una manera similar como se describe para las etapas a-e en el Esquema 1, partiendo de 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidina (I) y tert-butil 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato (XII).

Esquema 4



5

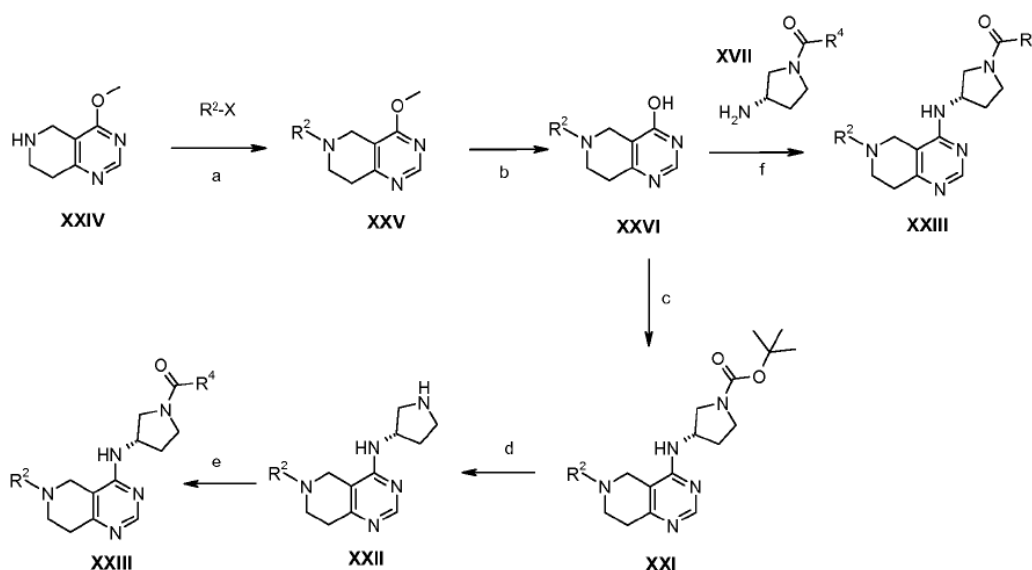
10

a) Se prepara en primer lugar el tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-Bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico XIX haciendo reaccionar el tert-butil éster del ácido 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina con (S)-3-Aminopirrolidin-1-carboxílico en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina a temperatura elevada (por ejemplo 120°C) durante 24-48 horas. Las condiciones típicas comprenden de 1.0 equivalentes de 6-bencil 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidina, 1.0 eq. de tert-butil éster del ácido (S)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico y 1.5 eq. de trietilamina a 120°C durante 48 horas.

b) La remoción del grupo protector de bencil se lleva a cabo utilizando la metodología estándar como se describe

en "Protecting groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz, 3rd edition, 1999, John Wiley and Sons. Las condiciones típicas comprenden de 1.0 eq. de *tert*-butil éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico **XIX**, 1.1 - 8.0 eq. de formiato de amonio y 20% (p/p) hidróxido de paladio Pd(OH)₂/C (catalizador) calentado bajo reflujo en metanol. c) el *tert*-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico **XX** se hace reaccionar con haluro R²-X (donde R² se define anteriormente y X es halo y preferiblemente bromo o yodo), en la presencia de una base adecuada tal como *tert*-butoxido de sodio o carbonato de cesio y un sistema catalizador adecuado tal como Pd₂(dba)₃ con 2-di-*t*-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo o Pd₂(dba)₃ con X-Phos en un solvente adecuado tal como *tert*-butanol anhidro o dioxano anhidro, calentado a temperatura elevada (por ejemplo 100°C). La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden de 1 eq. de *tert*-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico **XX**, 1-1.5 eq. de R²-X, 1.5-2.0 eq. de *tert*-butoxido de sodio, Pd₂(dba)₃ al 5-10% molar y 2-di-*t*-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo 5-10% molar en *tert*-butanol anhidro a 100°C durante 5-24 horas bajo una atmósfera de argón. d) La desprotección de N-Boc se lleva a cabo bajo condiciones de desprotección de Boc habituales con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético en un solvente adecuado, tal como CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del compuesto de fórmula general **XII** en ácido trifluoroacético en exceso en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 1-3 h. e) Los compuestos de reacción de fórmula general **XXII** con un cloruro de ácido de fórmula R⁴C(O)Cl o el ácido carboxílico de fórmula R⁴C(O)OH usando métodos generales i - v tal como se describen en el Esquema 1, etapa e. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que hay muchas maneras conocidas de preparación de amidas. Por ejemplo, véase Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 y las referencias citadas en el mismo. Los ejemplos provistos aquí por lo tanto no tienen la intención de ser exhaustivos, sino meramente ilustrativos.

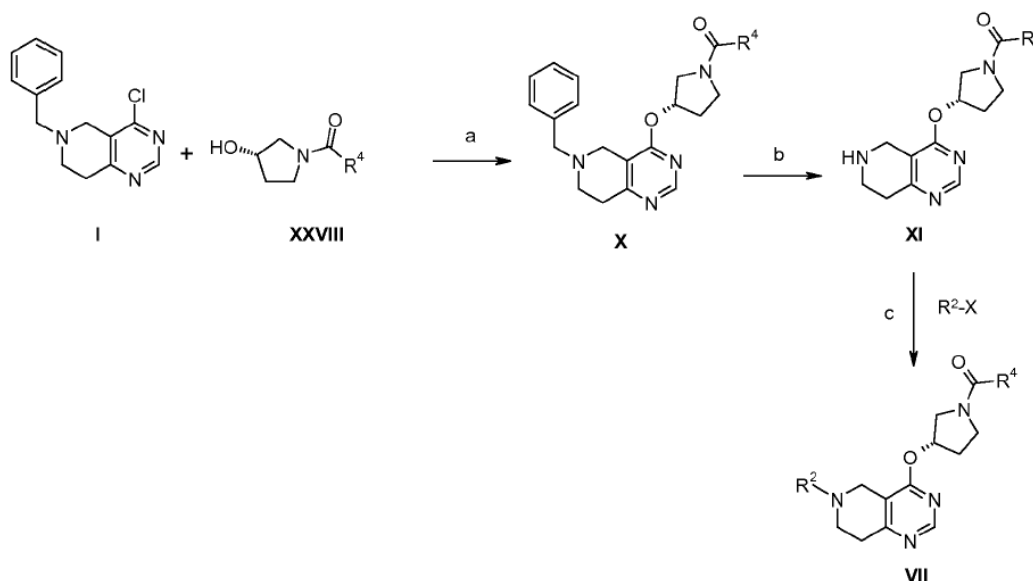
Esquema 5



a) Se hace reaccionar el 4-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (WO 2008/130481, p 47) con haluro R²-X (donde R² se define anteriormente y X es halo y preferiblemente bromo o yodo), en la presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o *tert*-butoxido de sodio y un sistema catalizador adecuados tal como Pd₂(dba)₃ con X-Phos o Pd(OAc)₂ con X-Phos en un solvente adecuado tal como dioxano o THF, calentado a temperatura elevada (por ejemplo 110°C). La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden de 1 eq. de 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina, 1-1.5 eq. de R²-X, 1.5-2.0 eq. de carbonato de cesio, 5-10% molar de Pd₂(dba)₃ y 5-10% molar de X-Phos en dioxano a 110°C durante 5-24 horas bajo una atmósfera de argón. b) Los compuestos de la fórmula general **XXV** se hacen reaccionar con hidróxido de sodio acuoso en un solvente adecuado tal como metanol o dioxano, a temperatura elevada (por ejemplo 100°C) durante 18-24h. Las condiciones típicas comprenden de 1 eq. de compuestos de la fórmula general **XXV** en hidróxido de sodio 2N en exceso (ac) en metanol a 100°C durante 18h. c) Los compuestos de la fórmula general **XXI** se pueden preparar utilizando una reacción de acoplamiento de fosfonio promovida por una base mediante el cual los compuestos de fórmula general **XXVI** en un solvente adecuado tal como acetonitrilo se hace reaccionar con una sal de fosfonio tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) en la presencia de una base tal como 1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno (DBU)

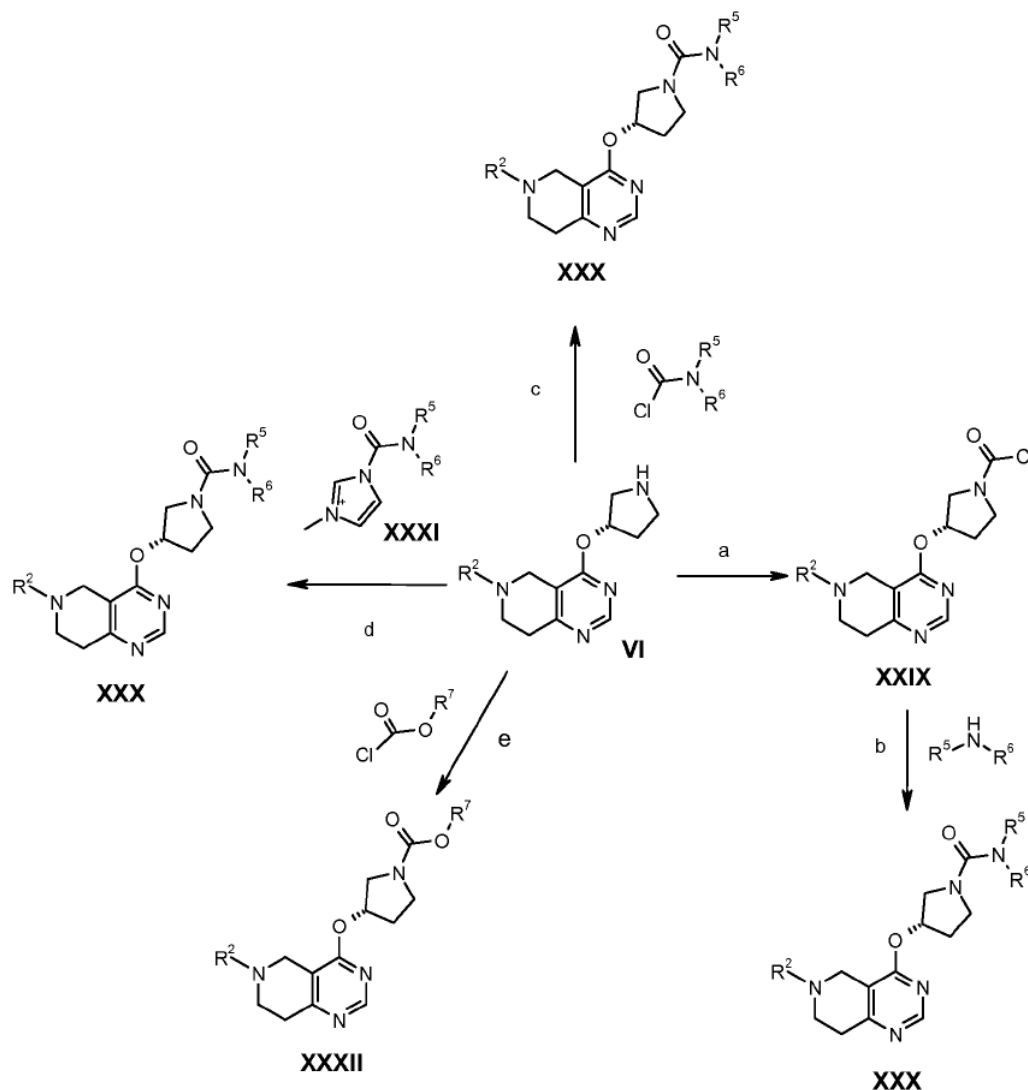
seguido por la adición de (S)-tert-butil 3-aminopirrolidin-1-carboxilato. La mezcla de reacción se agita preferiblemente a una temperatura de 20°C a 90°C durante 18-72 horas. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden de 1 equivalente de compuestos de la fórmula general **XXVI**, 1.0-1.5 eq. de BOP, 2.0-4.0 eq. de DBU y 2.0-3.0 eq. de (S)-tert-butil 3-aminopirrolidin-1-carboxilato en acetonitrilo a 65°C durante 72 horas bajo argón. Las etapas d) y e) pueden llevarse a cabo de una manera similar a la descrita para las etapas d) y e) en el Esquema 1. La etapa f) puede llevarse a cabo usando una reacción de acoplamiento de fosfonio promovida por una base de una manera similar a la etapa c) en el Esquema 5. Las condiciones típicas comprenden de 1 eq. de compuestos de la fórmula general **XXVI**, 1.0-1.5 eq. de BOP, 2.0-4.0 eq. de DBU y 2.0-3.0 eq. de amina de fórmula general **XVII** en acetonitrilo a 90°C durante 24 horas bajo argón.

Esquema 6



a) El alcohol de la fórmula general **XXVIII** se hace reaccionar con el 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina bajo condiciones habituales por desprotonación del alcohol secundario utilizando hidruro de sodio (NaH) y THF de solvente orgánico bajo condiciones de gas inerte a temperatura ambiente. b) La N-desbencilación se lleva a cabo bajo condiciones habituales de hidrogenación por transferencia, usando entre los posibles catalizadores de paladio, preferiblemente hidróxido de paladio Pd(OH)₂ y entre las posibles sales de formiato preferiblemente formiato de amonio y solvente orgánico tal como preferiblemente metanol. La reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo condiciones de reflujo. c) El acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig entre el compuesto de fórmula general **XI** y los compuestos de fórmula general **R²-X** se lleva a cabo bajo condiciones habituales de Buchwald-Hartwig usando un ligando tal como X-Phos o 2-di-t-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo con un catalizador de paladio tal como Pd₂(dba)₃ o Pd₂(dba)₃.CHCl₃ o Pd(OAc)₂, preferiblemente Pd₂(dba)₃ con X-Phos, base tal como preferiblemente Cs₂CO₃ o preferiblemente *tert*-BuONa, y el solvente orgánico tal como preferiblemente dioxano o preferiblemente THF. La reacción se agita preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 80-150°C, preferiblemente 120°C. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

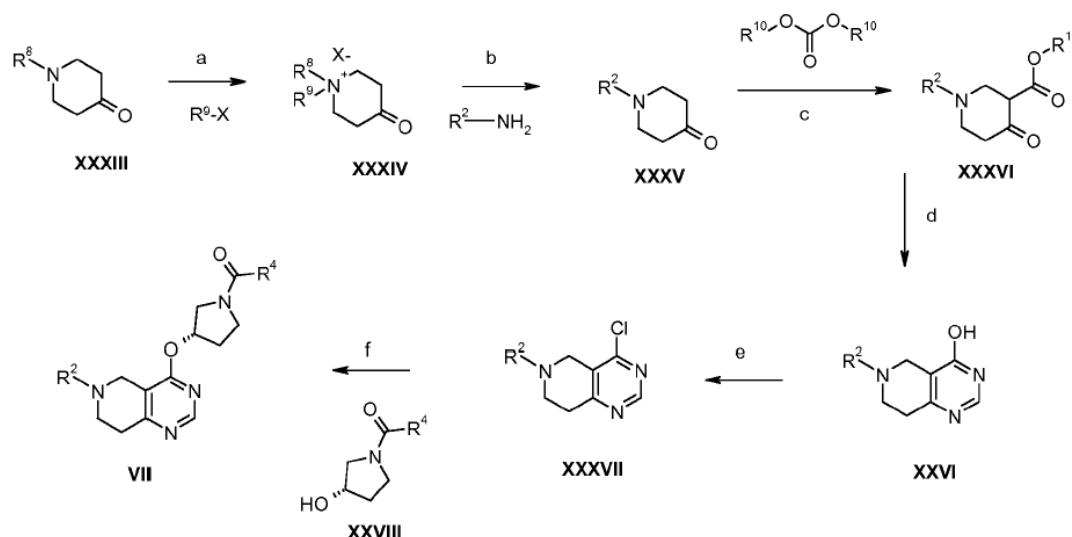
Esquema 7



a) Los compuestos de la fórmula general VI se hacen reaccionar con fosgeno en un solvente adecuado tal como CH_2Cl_2 en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina a una temperatura de $0^\circ C$ a $25^\circ C$ durante 1-2 horas. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1.0 eq. del compuesto de fórmula general VI, 1.0-5.0 eq. de fosgeno, 3.0-4.0 eq. de trietilamina en CH_2Cl_2 bajo argón durante 1 hora. b) El compuesto de fórmula general XXIX se hace reaccionar con la amina R^5R^6NH en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina en un solvente adecuado tal como CH_2Cl_2 o N,N-dimetilformamida a una temperatura de $10^\circ C$ a $30^\circ C$ durante 1-18 horas. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1.0 eq. del compuesto de fórmula general XXIX, 1.0-1.2 eq. de R^5R^6NH , 3.0-4.0 eq. de trietilamina en CH_2Cl_2 bajo atmósfera de argón durante 2 horas. c) Los compuestos de la fórmula general VI se hacen reaccionar con cloruro de carbamoilo R^5R^6NCOCl en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina en un solvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 o N,N-dimetilformamida a una temperatura de $0^\circ C$ a $25^\circ C$ durante 1-18 horas. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1.0 eq. del compuesto de fórmula general VI, 1.0-1.2 eq. de R^5R^6NCOCl , 3.0-4.0 eq. de trietilamina en CH_2Cl_2 bajo atmósfera de argón durante 18 horas. d) Los compuestos de la fórmula general VI se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general XXXI en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina en un solvente adecuado tal como CH_2Cl_2 o N,N-dimetilformamida a una temperatura de $0^\circ C$ a $25^\circ C$ durante 1 -18 horas. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas comprenden 1.0 eq. del compuesto de fórmula general VI, 1.0-1.2 eq. del compuesto de fórmula general XXXI, 1.0-2.0 eq. de trietilamina en

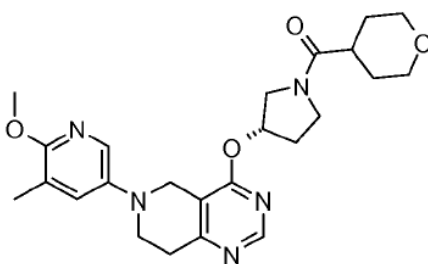
CH₂Cl₂ bajo atmósfera de argón durante 18 horas. e) Los compuestos de la fórmula general **VI** se hacen reaccionar con compuestos de fórmula R⁷OCOCl en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina en un solvente adecuado tal como CH₂Cl₂ o N,N-dimetilformamida a una temperatura de 0°C a 25°C durante 1 - 18 horas. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón.. Las condiciones típicas comprenden 1,0 eq. del compuesto de fórmula general VI, 1.0-1.2 eq de compuestos de la fórmula general R⁷OCOCl, 3.0-4.0 eq. de trietilamina en CH₂Cl₂ bajo argón durante 18 horas.

Esquema 8



a) Cuaternización de la amina terciaria de fórmula general **XXXIII** (donde R⁸ = alquilo, por ejemplo bencilo) con un compuesto de fórmula general R⁹-X (donde R⁹ = alquilo, por ejemplo metilo y X = bromo o yodo) bajo condiciones habituales, utilizando en particular acetona como solvente orgánico. b) La alquilación de la amina de fórmula general R²-NH₂ con amina cuaternaria **XXXIV** se realizó mediante el uso de una base tal, en particular, K₂CO₃ y solvente orgánico tal como, en particular, una mezcla de etanol y agua 2/1 y calentando la mezcla de reacción a 80-100° C, en particular 80°C. c) El compuesto de fórmula general **XXXV** se hizo reaccionar con una base tal como en particular NaH y compuesto de fórmula general (R¹⁰O)₂CO (donde R¹⁰ = alquilo, por ejemplo éster del ácido carbónico). La mezcla de reacción se agita bajo alta temperatura (90°C). d) La formación del anillo de pirimidina se obtuvo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general **XXXVI** con acetato de formamida con una base tal como metóxido de sodio y el solvente orgánico, tal como metanol, a temperatura elevada tal como 90°C durante 2-18 horas. e) El Compuesto de fórmula general **XXVI** se hizo reaccionar con cloruro de fosforilo en presencia de una base tal como trietilamina en un solvente orgánico tal como tolueno a temperatura elevada tal como 100°C durante 12-18 horas. f) El alcohol de fórmula general **XXVIII** se hace reaccionar con el Compuesto de fórmula general **XXXVII** bajo condiciones habituales por desprotonación del alcohol secundario utilizando hidruro de sodio (NaH) y THF de solvente orgánico bajo condiciones de gas inerte a temperatura ambiente.

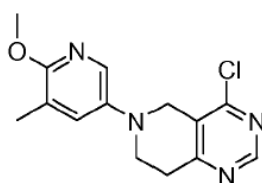
Donde se establece que los compuestos se prepararon de la manera descrita para un ejemplo anterior, la persona experta apreciará que los tiempos de reacción, número de equivalentes de los reactivos y las temperaturas de reacción se pueden modificar para cada reacción específica, y que puede ser, sin embargo, necesario o deseable emplear diferentes condiciones de manipulación o purificación.



Ejemplo 1: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

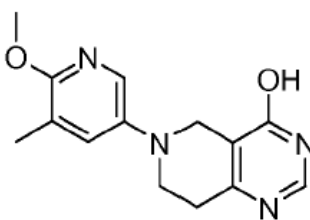
Síntesis del Ejemplo 1 - Método 1a (de acuerdo con el Esquema 8)

Se agregó hidróxido de sodio (60% en aceite de dispersión, 17.88 mg, 0.447 mmol) bajo argón a una solución del intermediario 3 (75 mg, 0.378 mmol) en 2 mL de THF seco. La suspensión se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó 4-Cloro-6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (100 mg, 0.344 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se detuvo con H₂O, se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) dio {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona como una goma de color amarillo claro (115 mg, rendimiento del 74%). ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄, 298K) δ ppm 1.59-1.87 (m, 4H) 2.20 (s, 3H) 2.27-2.43 (m, 2H) 2.74-2.91 (m, 1 H) 2.97-3.03 (m, 2H) 3.42-4.14 (m, 15H) 5.75-5.86 (m, 1 H) 7.39-7.43 (m, 1 H) 7.63-7.68 (m, 1 H) 8.57-8.61 (m, 1 H). LCMS: [M+H]⁺=454.2, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.46 min.



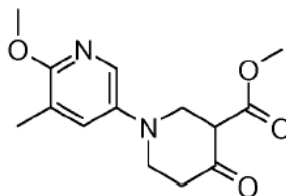
4-Cloro-6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

Una mezcla de 6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (650 mg, 2.387 mmol), fosforoxiclórico (0.334 mL, 3.58 mmol), trietilamina (0.665 mL, 4.77 mmol) y tolueno (12 mL) se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con la adición de bicarbonato de sodio sólido, se filtró y la solución se concentró *in vacuo*. El residuo de color negro remanente se recogió en CH₂Cl₂ y agua, las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color marrón oscuro. El sólido se trituró en acetato de etilo, se filtró y se secó bajo alto vacío para producir 4-cloro-6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (630 mg, rendimiento del 91%) como un sólido de color bronce. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2.15 (s, 3H) 3.03 (t, 2H) 3.53 (t, 2H) 3.82 (s, 3H) 4.26 (s, 2H) 7.49 (dd, 1H) 7.74 (d, 1H) 8.85 (s, 1H). LCMS: [M+H]⁺=291.1, Tiempo de retención ⁽⁴⁾= 0.97min.



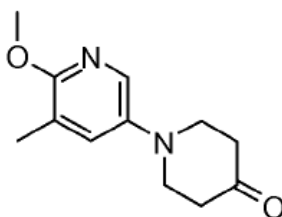
6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol

Una mezcla de metil éster del ácido 6'-metoxi-5'-metil-4-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-3-carboxílico (900 mg, 3.23 mmol), acetato de formamida (521 mg, 4.85 mmol), metóxido de sodio (5.4 molar) en metanol (2.395 mL, 12.94 mmol) y metanol (4 mL) se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó en CH₂Cl₂, se neutralizó con ácido acético (0.741 mL, 12.94 mmol) y se detuvo con H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido de color amarillo. El sólido se trituró en acetato de etilo para producir 6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (669 mg, rendimiento del 76%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2.14 (s, 3H) 2.72 (t, 2H) 3.39 (t, 2H) 3.81 (s, 3H) 3.90 (s, 2H) 7.42 (d, 1 H) 7.67 (d, 1H) 8.07 (s, 1 H) 12.46 (br.s., 1 H). LCMS: [M+H]⁺=273.1, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.30 min.



Metil éster del ácido 6'-Metoxi-5'-metil-4-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-3-carboxílico

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (60%, 153 mg, 6.36 mmol) en carbonato de dimetilo (3.82 mL, 45.4 mmol) a temperatura ambiente se le agregó lentamente 6'-metoxi-5'-metil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,3']bipiridinil-4-ona (1 g, 4.54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (90°C) durante 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a partición entre CH₂Cl₂ y agua y una solución de HCl 1N se agregó cuidadosamente. La capa acuosa se separó y se lavó con una porción de la adición de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (heptano/acetato de etilo 3/1) para dar metil éster del ácido 6'-metoxi-5'-metil-4-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-3-carboxílico (975 mg, rendimiento 77%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO, 298K) (se observó mezcla de tautómeros ceto y enol) δ ppm 2.12 (s, 6H) 2.36-2.69 (m, 4H) 3.26-3.96 (m, 20H) 7.34-7.77 (m, 4H) 11.84 (s, 1 H). LCMS: [M+H]⁺=279.1, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.51 min (tautómero 1) y 1.70 min (tautómero 2).



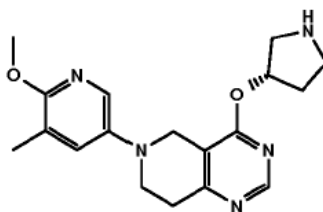
6'-Metoxi-5'-metil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,3']bipiridinil-4-ona

Una suspensión de la sal de yoduro de 1-bencil-1-metil-4-oxo-piperidinio (Ref: Tortolani, R.; Org. Lett., Vol. 1, No 8, 1999) (3.61 g, 10.86 mmol) en agua (10 mL) se agregó lentamente a una solución a reflujo de 2-metoxi-5-amino-3-picolina (1 g, 7.24 mmol) y carbonato de potasio (0.140 g, 1.013 mmol) en etanol (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a partición entre CH₂Cl₂ y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con una porción de la adición de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto el cual se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (heptano/acetato de etilo 1/1) para generar 6'-metoxi-5'-metil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,3']bipiridinil-4-ona (1.15 g, rendimiento del 72%) como una goma de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO, 298K) δ ppm 2.12 (s, 3H) 2.42 (t, 4H) 3.46 (t, 4H) 3.80 (s, 3H) 7.40 (d, 1 H) 7.71 (d, 1 H). LCMS: [M+H]⁺=221.1, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.41 min.

Síntesis del Ejemplo 1 - Procedimiento 1b (de acuerdo con el Esquema 1)

Etapas 3

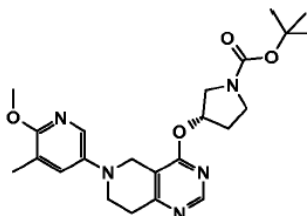
A una mezcla de 6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (639 mg, 1.87 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agregó el cloruro de ácido cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (306 mg, 2.06 mmol) y trietilamina (0.522 mL, 3.74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío. La purificación por HPLC Gilson en fase reversa preparativa y subsecuente neutralización de las fracciones combinadas por la extracción con CH₂Cl₂/NaOH 1N, la separación de la fase orgánica a través de un tubo de separación de fases y evaporadas dieron {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona (432 mg, rendimiento del 51%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1.50-1.65 (m, 4H) 2.10-2.32 (m, 5H) 2.62-2.78 (m, 1 H) 2.85-2.95 (m, 2H) 3.30-3.95 (m, 13H) 4.0-4.20 (m, 2H) 5.61-5.72 (m, 1H) 7.42 (br, 1 H) 7.68 (m, 1 H) 8.60-8.61 (m, 1 H). LCMS: [M+H]⁺=454.2, Tiempo de retención ⁽¹⁾= 1.42 min.



6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

Etapa 2

Se disolvió tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (2.05 g, 4.63 mmol) en TFA/CH₂Cl₂ (1/2) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío, el residuo se diluyó con CH₂Cl₂, la capa orgánica se lavó con NaOH 1 N y luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar 6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 298K) δ ppm 2.20-2.30 (m, 2 H), 2.22 (s, 3H), 3.00-3.06 (t, 2 H), 3.09-3.18 (m, 1 H), 3.22-3.37 (m, 3 H), 3.45-3.50 (t, 2 H), 3.95 (s 3 H), 4.10 (s, 2 H), 4.20-4.65 (br.s 1 H), 5.63-5.69 (m, 1 H), 7.21-7.252 (m, 1 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H). LCMS: [M+H]⁺=341.9, Tiempo de retención ⁽⁷⁾= 0.61 min.



tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

Etapa 1

Se combinaron y se purgaron 10 minutos con Argón X-Phos (0.96 g, 2.01 mmol, 0.3 eq.), Pd₂(dba)₃ (0.615 g, 0.672 mmol, 0.1eq.), Cs₂CO₃ (4.38 g, 13.44 mmol, 2 eq.). A esta mezcla, una solución de tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 7) (2.15 g, 6.72 mmol) en dioxano (6 mL) y 5-bromo-2-metoxi-3-metilpiridina (1.76 g, 8.73 mmol) se agregaron a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo, se agregó AcOEt y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en dioxano (6 mL) y se agregó a un vial de vidrio que contenía 5-bromo-2-metoxi-3-metilpiridina (1.76 g, 8.73 mmol), X-Phos (0.96 g, 2.01 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.615 g, 0.672 mmol), Cs₂CO₃ (4.38 g, 13.44 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo, se agregó AcOEt y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílica gel (CH₂Cl₂ luego TBME luego TBME/MeOH 99/1 a 90/10) dio tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico como una espuma amarilla (2.05 g, rendimiento del 69%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1.35-1.44 (br.s., 9H) 2.07-2.23 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.87-2.93 (m, 2 H), 3.39-3.68 (m, 6 H), 3.81 (s, 3 H), 4.03-4.08 (m, 2 H), 5.56-5.63 (m, 1 H), 7.41-7.46 (m, 1 H), 7.67-7.73 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H). LCMS: [M+H]⁺=342.2, Tiempo de retención ⁽²⁾= 0.94 minutos.

Cristalización del Ejemplo 1 por calentamiento y enfriamiento en acetonitrilo

1 parte del Ejemplo 1 (por ejemplo 100 mg) se mezcló con 5 partes de acetonitrilo (0.5 mL por cada 100 mg del compuesto) con agitación. Se obtuvo una solución calentando hasta 40-60°C. La mezcla se dejó enfriar entonces lentamente hasta temperatura ambiente. Después de enfriar adicionalmente durante una noche (5°C), se observó la precipitación. En caso de que no se observe ninguna precipitación, el volumen de etanol puede ser reducido usando una corriente de nitrógeno y la repetición de la etapa de enfriamiento durante la noche. La mezcla se centrifugó para eliminar el etanol. El sólido se secó bajo vacío a 25°C y 70 mbar. Se obtuvo una forma anhidra cristalina del Ejemplo 1 con un punto de fusión de 131°C. También se observó esta forma cristalina bajo otros métodos y/o solventes, tales como calentamiento y enfriamiento en etanol, acetona, acetato de etilo, isopropanol, por suspensión en heptano, o

mediante la adición de antisolvente en THF o 3-metil-1-butanol utilizando heptano como antisolvente. Estos resultados muestran la reproducibilidad y la escalabilidad de la forma cristalina, así como sugieren que la misma forma se puede preparar en diferentes condiciones experimentales que las descritas anteriormente.

5 Lista de los picos más significativos del Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la forma anhidra del Ejemplo 1 (Método X2):

2-Theta en grados	Intensidad en %
7.5	56
10.9	12.5
11.7	25.1
14.3	23.8
15.1	100
15.8	40.9
16.7	22.1
17.7	65.1
18.9	28.9
20.5	24.7
21.8	26
22.5	28.3
23.3	31.3
24.2	76.1
24.6	51.8
25.0	41.3
25.6	20.4
26.2	20.8
27.0	14.2
28.0	17.5
29.1	16.1
32.8	14
34.6	11.4

Cristalización de la forma trihidrato del Ejemplo 1 por suspensión en agua

10 La suspensión del Ejemplo 1 en agua, por ejemplo, 1 parte del Ejemplo 1 en 10 partes de agua, a temperatura ambiente produjo una forma trihidrato del Ejemplo 1. Los cristales se separaron por centrifugación y se secaron al ambiente.

Lista de los picos más significativos del Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la forma trihidrato del Ejemplo 1 (Método X2):

2-Theta en grados	Intensidad en %
6.6	24.3
8.9	7.9
13.3	100
14.5	18.3
15.0	12.6
16.5	12.4
17.5	15.7
17.7	17.2
18.2	9.8
20.0	10.7
21.6	11.7
22.6	20.3
23.8	11.4
24.4	15.2
26.7	26.5
27.5	18.7
27.8	16.6
29.2	9.8
33.3	9
33.9	7.6
35.7	8.2
38.8	7

Preparación de la sal de citrato del Ejemplo 1

- 5 0.5 g del Ejemplo (ensayo 91.8%) se disolvieron en 5 mL de metiletilcetona y 0.25 mL de agua y calentados a 60°C. Se agregaron 213 mg de ácido cítrico a 50°C y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos. La cristalización se produce a 45°C. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración. La torta del filtro se lavó 3 veces con 1 mL de metiletilcetona y después de esto secadas durante 16 horas a 50°C y ca. 10 mbar de vacío. El análisis elemental de la sal de citrato mostró una forma 1:1 (monohidrato).
- 10

Lista de los picos más significativos del Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la sal de citrato del Ejemplo 1 (Método X1):

2-Theta en grados	Intensidad en %
5.7	62
11.5	100
12.1	4
14.3	4
15.4	12
17.2	21
17.9	31
19.3	25
20.2	37
20.7	8
21.9	5
23.3	11
23.9	36
25.5	28
27.0	5
27.7	6
29.8	8
30.3	7

Preparación de la sal fumarato del Ejemplo 1

0.5 g del Ejemplo 1 (ensayo 91.8%) se disolvieron en 15 mL de acetonitrilo y 0,2 mL de agua y calentados a 76°C. Se agregaron 129 mg de ácido fumárico a 60°C. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos. La sal precipitó y la suspensión se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración. La torta del filtro se lavó 3 veces con 1 mL de acetonitrilo y después de esto se secaron durante 16 horas a 50°C y ca. Vacío de 10 mbar. El análisis elemental de la sal fumarato mostró una forma 1:1 (monohidrato).

Lista de los picos más significativos del Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la sal de fumarato del Ejemplo 1 (Método X1):

2-Theta en grados	Intensidad en %
6.0	100
6.5	12
9.8	8
12.3	10

(continuación)

2-Theta en grados	Intensidad en %
13.1	14
15.6	22
17.7	16
19.1	21
19.7	27
23.9	40
24.7	6
24.9	10
25.2	5
26.4	11
27.0	4

Preparación de la sal de napadisilato del Ejemplo 1

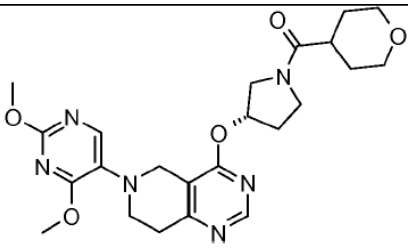
- 5 0.5 g del Ejemplo 1 (ensayo 91.8%) se disolvieron en 5 mL de etanol absoluto y 0.25 mL de agua a 60°C. Se agregaron 250 mg de ácido naftalenodisulfónico a 50°C y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos. La cristalización ocurre a 40°C. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración. La torta del filtro se lavó 3 veces con 1 mL de etanol y después de esto se secaron durante 16 horas a 50° C y ca. vacío de 10 mbar. Análisis elemental de la sal de napadisilato mostró una forma 2:1 (monohidrato).
- 10 Lista de los picos más significativos del Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la sal de napadisilato del Ejemplo 1 (Método X1):

2-Theta en grados	Intensidad en %
4.3	100
8.5	3
9.4	6
12.2	12
12.9	12
13.5	37
15.0	26
15.6	12
16.0	11
17.7	28
18.9	23

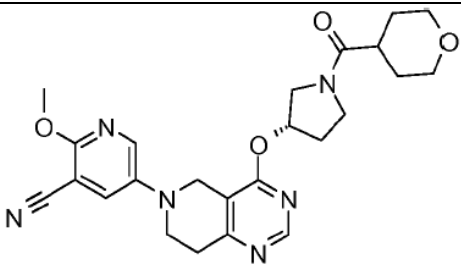
(continuación)

2-Theta en grados	Intensidad en %
19.3	11
20.0	11
20.8	3
21.2	5
22.0	9
23.0	41
24.5	39
26.5	20

Los Ejemplos 2-9 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos utilizados en el Ejemplo 1 (método 1 b), usando materiales de partida apropiados.

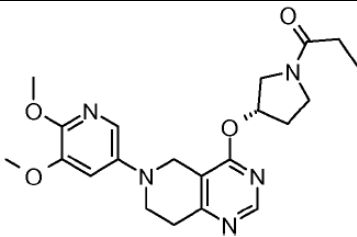
Ejemplo 2		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 471.3	MS: 1.21 [M+H] ⁺
Nombre: {(S)-3-[6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método C en fase reversa			
Preparado utilizando la etapa 3 del proceso del método 1 b del intermediario 8 y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo			
¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 1.50-1.86 (m, 4H) 2.20-2.45 (m, 2H) 2.70-2.87 (m, 1H) 2.96-2.99 (m, 2H) 3.35-4.14 (m, 18H) 5.69-5.85 (m, 1H) 7.96 (m, 1H) 8.58 (m, 1H)			

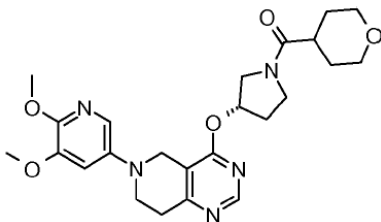
5

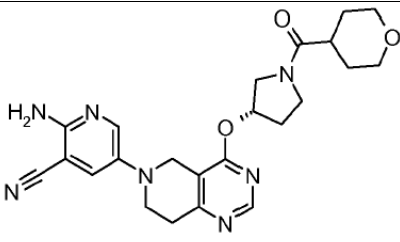
Ejemplo 3		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.42	MS: 465.2 [M+H] ⁺
------------------	---	--	------------------------------

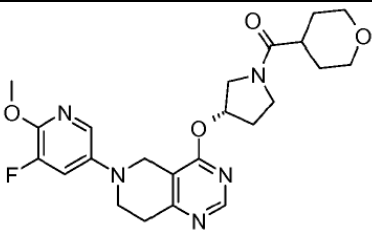
(continuación)

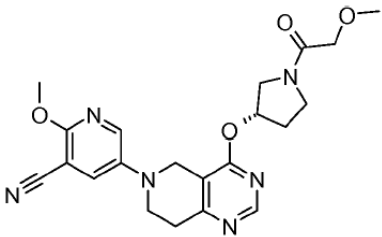
Nombre: 2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo
Método de purificación: Método A en fase reversa
Preparado utilizando las etapas 2-3 del proceso del método del intermediario 11 y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.50-1.64 (m, 4H) 2.10-2.31 (m, 2H) 2.62-2.77 (m, 1H) 2.87-2.95 (m, 2H) 3.29-3.96 (m, 13H) 4.08-4.21 (m, 2H) 5.58-5.73 (m, 1H) 8.06-8.09 (m, 1H) 8.23-8.27 (m, 1H) 8.60-8.64 (m, 1H)

Ejemplo 4		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.27	MS: [M+H] ⁺ 414.2
Nombre: 1-[(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando las etapas 2-3 del proceso del método 1b del intermediario 10 y cloruro de propionilo			
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 1.10-1.20 (m, 3H) 2.19-2.49 (m, 4H) 3.02-3.08 (m, 2H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.56-3.68 (m, 2H) 3.72-3.90 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 4.07-4.12 (m, 2H) 5.75-5.78 (m, 1H) 6.89-7.01 (m, 1H) 7.44-7.46 (m, 1H) 8.60-8.62 (m, 1H)			

Ejemplo 5		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.25	MS: [M+H] ⁺ 470.2
Nombre: 1-[(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il]-tetrahidro-piran-4-il-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando las etapas 2-3 del proceso del método 1b del intermediario 10 y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo			
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 1.56-1.68 (m, 2H) 1.88-2.00 (m, 2H) 2.20-2.38 (m, 2H) 2.53-2.70 (m, 1H) 3.05-3.10 (m, 2H) 3.39-3.54 (m, 4H) 3.59-3.82 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 4.01-4.10 (m, 4H) 5.62-5.78 (m, 1H) 6.89-6.90 (m, 1H) 7.40-7.43 (m, 1H) 8.60-8.65 (m, 1H)			

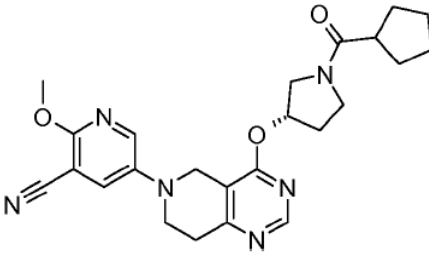
Ejemplo 6		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.10	de	MS: [M+H] ⁺ 450.2
Nombre: 2-Amino-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo				
Preparado utilizando la etapa 3 del proceso del método 1 b del intermediario 9 y cloruro de tetrahydro-piran-4-carbonilo				
Método de purificación: 1- Cromatografía en fase CH ₂ Cl ₂ /MeOH como solvente 2-Método A en fase reversa				
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 1.45-1.75 (m, 2H) 1.86-2.02 (m, 2H) 2.20-2.40 (m, 2H) 2.50-2.75 (m, 1H) 3.02-3.09 (m, 2H) 3.38-4.20 (m, 12H) 4.96 (s, 1H) 5.70-5.78 (m, 1H) 7.39 (m, 1H) 8.13-8.14 (m, 1H) 8.62-8.64 (m, 1H)				

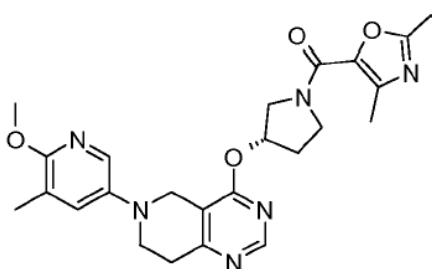
Ejemplo 7		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.41	de	MS: [M+H] ⁺ 458.1
Nombre: ((S)-3-[6-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahydro-piran-4-il)-metanona				
Método de purificación: Cartucho KP-NH 11g de Biotage eluyendo con Heptano/EtOAc 100/0 a 0/100				
Preparado utilizando las etapas 2-3 del proceso del método 1b del intermediario 12 y cloruro de tetrahydro-piran-4-carbonilo				
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ , 298K) δ ppm 1.56-1.74 (m, 2H) 1.87-2.02 (m, 2H) 2.19-2.42 (m, 2H) 2.51-2.74 (m, 1H) 3.01-3.09 (m, 2H) 3.39-4.20 (m, 15H) 5.70-5.79 (m, 1H) 7.13-7.20 (m, 1H) 7.63-7.69 (m, 1H) 8.59-8.66 (m, 1H)				

Ejemplo 8		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.35	de	MS: [M+H] ⁺ 425.1
------------------	---	---	----	------------------------------

(continuación)

Nombre:	2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo
Método de purificación:	Método A en fase reversa
Preparado utilizando las etapas 2-3 del proceso del método 1b del intermediario 11 y cloruro de metoxi acetilo	
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm	2.11-2.32 (m, 2H) 2.88-2.95 (m, 2H) 3.26-3.32 (m, 3H) 3.46-3.84 (m, 6H) 3.91-3.95 (m, 3H) 3.98-4.08 (m, 2H) 4.13-4.19 (m, 2H) 5.59-5.71 (m, 1H) 8.07-8.10 (m, 1H) 8.25-8.28 (m, 1H) 8.61-8.62 (m, 1H)

Ejemplo 9		Tiempo Retención ⁽⁸⁾ (min.)	de	MS: 449.1	[M+H] ⁺
Nombre:	5-[4-((S)-1-Ciclopentanocarbonilo-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo				
Método de purificación:	Método A en fase reversa				
Preparado utilizando las etapas 2-3 del proceso del método 1b del intermediario 11 y cloruro de ciclopentanocarbonilo					

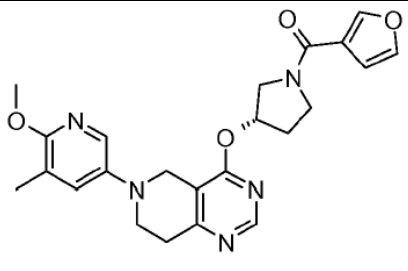


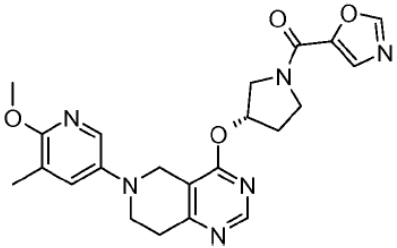
- 5 **Ejemplo 10:** (2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona

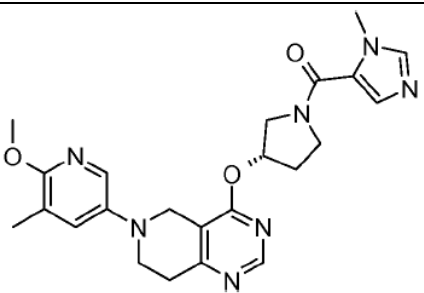
Etapas 1

- Una mezcla de ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico (36.4 mg, 0.258 mmol), HTBU (98 mg, 0.258 mmol), DIPEA (86ml, 0.49 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se agregó una solución de 6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (preparada en el ejemplo 1, método 1b, etapa 2) (80 mg, 0.23 mmol) y DIPEA (86ml, 0.49 mmol) en DMF (0.4 mL). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC Gilson en fase reversa preparativa y la neutralización subsecuente de las fracciones combinadas sobre PL-HCO₃ MP dieron (2,4-dimetil-oxazol-5-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona (91 mg, rendimiento del 84%) como un polvo liofilizado blanco. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄, 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.27-2.52 (m, 8H) 2.95-3.03 (m, 2H) 3.44-3.55 (m, 2H) 3.70-4.26 (m, 9H) 5.76-5.92 (m, 1 H) 7.40 (br. s., 1 H) 7.64 (br. s., 1 H) 8.55-8.62 (m, 1 H), LCMS: [M+H]⁺=465.2, Tiempo de retención⁽¹⁾= 1.51 min.

Los Ejemplos 11-49 y 51-53 se prepararon utilizando procedimientos análogos a aquellos utilizados en el Ejemplo 10, etapa 1 utilizando materiales de partida apropiados.

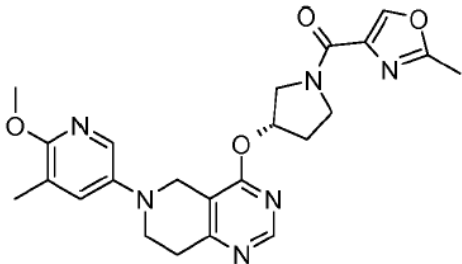
Ejemplo 11		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.57	de MS: [M+H] ⁺ 436.2
Nombre: Furan-3-il-[(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il]-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido furan-3-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.30-2.45 (m, 2H) 2.93-3.05 (m, 2H) 3.45-3.54 (m, 2H) 3.72-4.21 (m, 9H) 5.79-5.86 (m, 1H) 6.78-6.82 (m, 1H) 7.37-7.44 (m, 1H) 7.56-7.61 (m, 1H) 7.61-7.69 (m, 1H) 8.01-8.12 (m, 1H) 8.54-8.62 (m, 1H)			

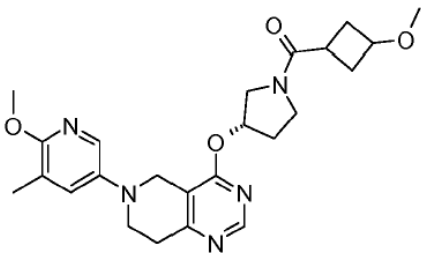
Ejemplo 12		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.36	de MS: [M+H] ⁺ 437.2
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido oxazol-5-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.30-2.39 (m, 1H) 2.41-2.50 (m, 1H) 2.95-3.03 (m, 2H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.76-4.32 (m, 9H) 5.79-5.94 (m, 1H) 7.40 (br. s., 1H) 7.62-7.66 (m, 1H) 7.75-7.82 (m, 1H) 8.34-8.40 (m, 1H) 8.56-8.61 (m, 1H)			

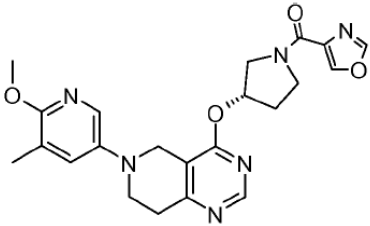
Ejemplo 13		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.13	de MS: [M+H] ⁺ 450.2
-------------------	---	---	---------------------------------

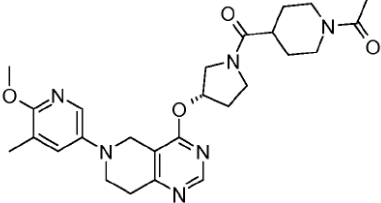
(continuación)

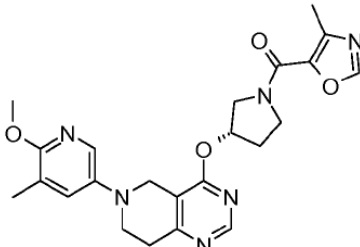
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona
Método de purificación: Método A en fase reversa
Preparado utilizando ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico
¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.30-2.45 (m, 2H) 2.93-3.05 (m, 2H) 3.43-3.55 (m, 2H) 3.74-4.24 (m, 12H) 5.82 (br. s., 1H) 7.35-7.56 (m, 2H) 7.66 (m, 1H) 7.76 (br. s., 1H) 8.55-8.60 (m, 1H)

Ejemplo 14		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.49	de MS: [M+H] ⁺ 451.2
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido 2-metil-oxazol -4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.27-2.43 (m, 2H) 2.43-2.50 (m, 3H) 2.95-3.02 (m, 2H) 3.45-3.53 (m, 2H) 3.72-4.33 (m, 9H) 5.78-5.89 (m, 1H) 7.37-7.43 (m, 1H) 7.61-7.67 (m, 1H) 8.25-8.31 (m, 1H) 8.57-8.60 (m, 1H)			

Ejemplo 15		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.53	MS: [M+H] ⁺ 454.2
Nombre: (3-Metoxi-ciclobutil)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido 3-metoxi-ciclobutanocarboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 1.99-2.55 (m, 9H) 2.78-2.95 (m, 1 H), 2.95-3.02 (m, 2H) 3.20-3.23 (m, 3H) 3.47-3.52 (m, 2H) 3.52-4.10 (m, 10H) 5.73-5.81 (m, 1H) 7.38-7.42 (m, 1) 7.63-7.67 (m, 1H) 8.57 (s, 1H)			

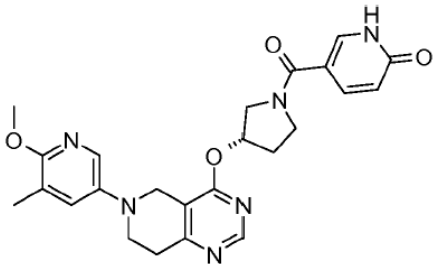
Ejemplo 16		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.41	de MS: [M+H] ⁺ 437.2
Nombre: ((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-oxazol-4-il-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido oxazol-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.29-2.37 (m, 1H) 2.37-2.44 (m, 1H) 2.94-3.03 (m, 2H) 3.45-3.53 (m, 2H) 3.75-4.38 (m, 9H) 5.79-5.89 (m, 1H) 7.38-7.42 (m, 1H) 7.62-7.66 (m, 1H) 8.19-8.26 (m, 1H) 8.44-8.48 (m, 1H) 8.56-8.61 (m, 1H)			

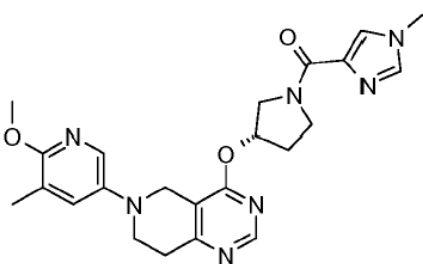
Ejemplo 17		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.35	de MS: [M+H] ⁺ 495.2
Nombre: 1-(4-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-carbonil]-piperidin-1-il)-etanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido 1-acetil-piperidin-4-carboxílico			
¹ H RMN ((400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 1.49-1.89 (m, 4H) 2.06-2.13 (m, 3H) 2.18 (s, 3H) 2.23-2.43 (m, 2H) 2.61-2.93 (m, 2H) 2.95-3.04 (m, 2H) 3.15-3.25 (m, 1H) 3.42-3.53 (m, 2H) 3.55-4.12 (m, 10H) 4.46-4.59 (m, 1H) 5.74-5.86 (m, 1H) 7.38-7.45 (m, 1H) 7.62-7.67 (m, 1H) 8.56-8.61 (m, 1H)			

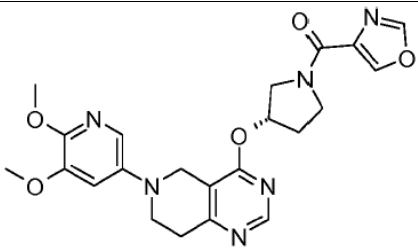
Ejemplo 18		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.47	de MS: [M+H] ⁺ 451.2
-------------------	---	---	---------------------------------

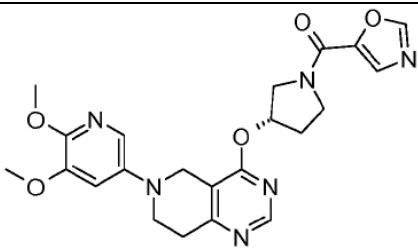
(continuación)

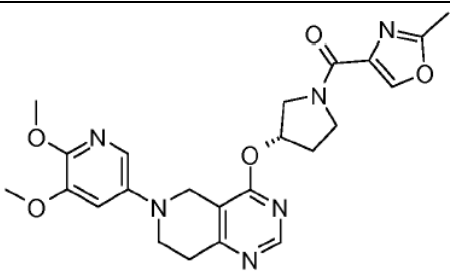
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(4-metil-oxazol-5-il)-metanona
Método de purificación: Método A en fase reversa
Preparado utilizando ácido 4-metil-oxazol-5-carboxílico
¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.29-2.47 (m, 5H) 2.95-3.3.03 (m, 2H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.73-4.30 (m, 9H) 5.79-5.90 (m, 1H) 7.41 (m, 1H) 7.65 (br.s., 1H) 8.19-8.24 (m, 1H) 8.55-8.61 (m, 1H)

Ejemplo 19		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.25	MS: [M+H] ⁺ 463.1
Nombre: 5-[(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-1H-piridin-2-ona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 2.19 (s, 3H) 2.30-2.40 (m, 2H) 2.95-3.05 (m, 2H) 3.45-3.55 (m, 2H) 3.74-4.22 (m, 9H) 5.73-5.85 (m, 1H) 6.50-6.56 (m, 1H) 7.39-7.45 (m, 1H) 7.60-7.70 (m, 1H) 7.78-7.90 (m, 2H) 8.50-8.60 (m, 1H)			

Ejemplo 20		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.22	MS: [M+H] ⁺ 450.2
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.28-2.41 (m, 2H) 2.94-3.02 (m, 2H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.73-4.35 (m, 12H) 5.80-5.85 (m, 1H) 7.38-7.43 (m, 1H) 7.60-7.69 (m, 3H) 8.55-8.61 (m, 1H)			

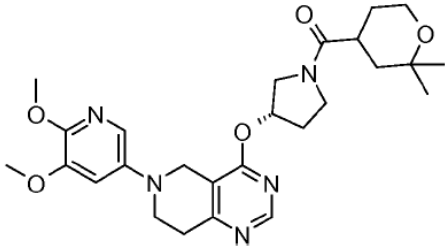
Ejemplo 21		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.23	MS: [M+H] ⁺ 453.1
Nombre: {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona			
Método de purificación: Cromatografía en fase normal con EtOAc/MeOH como solvente			
Preparado utilizando el intermediario 10 y el método 1b de la etapa 2 del proceso del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido oxazol-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.10 -2.37 (m, 2 H) 2.81 -2.99 (m, 2 H) 3.46 -4.27 (m, 14 H) 5.58 -5.77 (m, 1 H) 7.08 -7.20 (m, 1 H) 7.30 -7.42 (m, 1 H) 8.43 -8.54 (m, 1 H) 8.55 -8.69 (m, 2 H)			

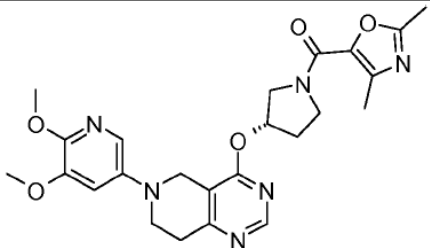
Ejemplo 22		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.18	MS: [M+H] ⁺ 453.1
Nombre: {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 10 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido oxazol-5-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 373K) δ ppm 2.22 -2.42 (m, 2 H) 2.80-3.00 (m, 2 H) 3.50 -4.30 (m, 14 H) 5.63 -5.83 (m, 1 H) 7.06 -7.09 (m, 1 H) 7.38 -7.40 (m, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H)			

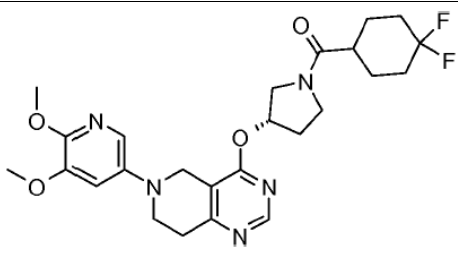
Ejemplo 23		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.3	MS: [M+H] ⁺ 467.2
Nombre: {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona			

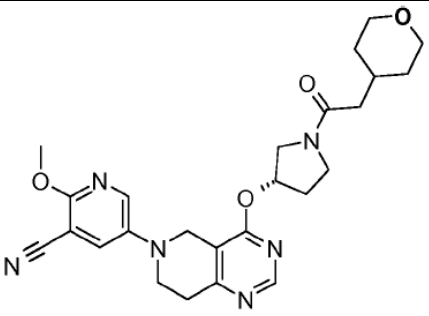
(continuación)

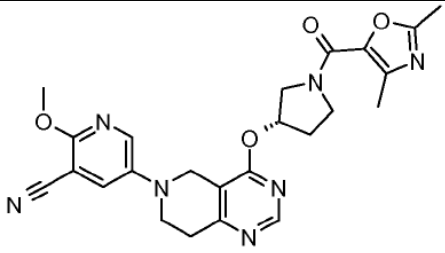
Método de purificación: Método A en fase reversa
Preparado utilizando el intermediario 10 y la etapa 2 del proceso, método 1 b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del procesos del ejemplo 10 utilizando ácido 2-metil-oxazol -4-carboxílico
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.11 -2.36 (m, 2 H) 2.40 -2.44 (m, 3 H) 2.81 -2.97 (m, 2 H) 3.40 -4.28 (m, 14 H) 5.62 -5.78 (m, 1 H) 7.11 -7.21 (m, 1 H) 7.29 -7.41 (m, 1 H) 8.42 -8.52 (m, 1 H) 8.59 -8.67 (m, 1 H)

Ejemplo 24		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.38	MS: [M+H] ⁺ 498.3
Nombre: {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 10 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 0.97 -1.24 (m, 6 H) 1.28 -1.58 (m, 4 H) 2.08 -2.34 (m, 2 H) 2.72 -2.97 (m, 3 H) 3.43 -4.12 (m, 16 H) 5.55 -5.76 (m, 1 H) 7.14 -7.20 (m, 1 H) 7.31-7.37 (m, 1 H) 8.59 -8.64 (m, 1 H)			

Ejemplo 25		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.32	MS: [M+H] ⁺ 481.2
Nombre: {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 10 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del ejemplo 10 utilizando ácido 2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.11 -2.48 (m, 8 H) 2.83 -2.98 (m, 2 H) 3.43 -4.18 (m, 14 H) 5.56 -5.89 (m, 1 H) 7.12-7.20 (m, 1 H) 7.32-7.40 (m, 1 H) 8.57-8.67 (m, 1 H)			

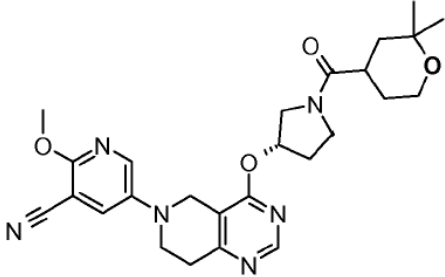
Ejemplo 26		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.57	MS: [M+H] ⁺ 504.3
Nombre: (4,4-Difluoro-ciclohexil)-{(S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 10 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 4,4-difluoro-ciclohexanocarboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.49 -2.35 (m, 10 H) 2.61 -2.67 (m, 1 H) 2.84 -2.99 (m, 2 H) 3.42 -3.83 (m, 12 H) 4.00 -4.19 (m, 2 H) 5.57 -5.78 (m, 1 H) 7.11 -7.25 (m, 1 H) 7.29 -7.43 (m, 1 H) 8.52 -8.68 (m, 1 H)			

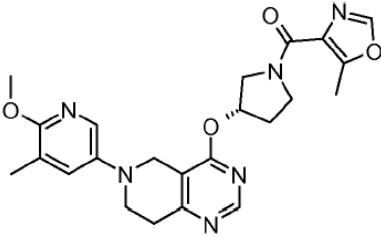
Ejemplo 27		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.46	MS: [M+H] ⁺ 479.2
Nombre: 2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 11 y la etapa 2 del procesos, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido (tetrahidro-piran-4-il)-acético			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.11-1.28 (m, 2H) 1.49-1.64 (m, 2H) 1.87-1.99 (m, 1H) 2.07-2.29 (m, 4H) 2.86-2.95 (m, 2H) 3.19-3.30 (m, 2H) 3.42-3.88 (m, 8H) 3.90-3.96 (m, 3H) 4.09-4.19 (m, 2H) 5.57-5.70 (m, 1H) 8.07-8.11 (m, 1H) 8.22-8.28 (m, 1H) 8.58-8.65 (m, 1H)			

Ejemplo 28		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.51	MS: [M+H] ⁺ 476.2
-------------------	---	--	------------------------------

(continuación)

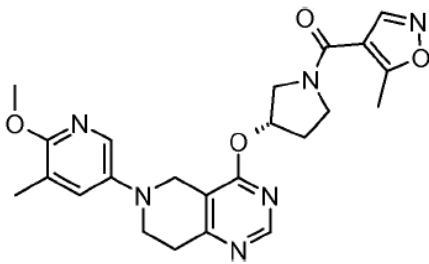
Nombre: 5-{4-[(S)-1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo
Método de purificación: Método A en fase reversa
Preparado utilizando el intermediario 11 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.16-2.46 (m, 5H) 2.30 (s, 3H) 2.85-2.96 (m, 2H) 3.50-4.20 (m, 8H) 3.92 (s, 3H) 5.64-5.80 (m, 1H) 8.04-8.12 (m, 1H) 8.22-8.30 (m, 1H) 8.62 (s, 1H)

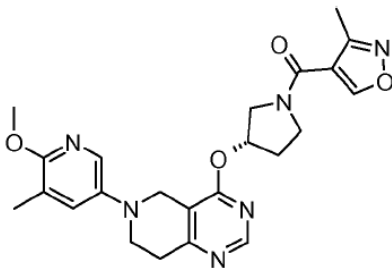
Ejemplo 29		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.58	MS: [M+H] ⁺ 493.2
Nombre: 5-{4-[(S)-1-(2,2-Dimetil-tetrahydro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 11 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 2,2-dimetil-tetrahydro-piran-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.00-1.24 (m, 6H) 1.28-1.73 (m, 4H) 2.10-2.34 (m, 2H) 2.62-2.97 (m, 3H) 3.43-3.84 (m, 8H) 3.94 (s, 3H) 4.09-4.20 (m, 2H) 5.58-5.75 (m, 1H) 8.05-8.11 (m, 1H) 8.20-8.29 (m, 1H) 8.59-8.65 (m, 1H)			

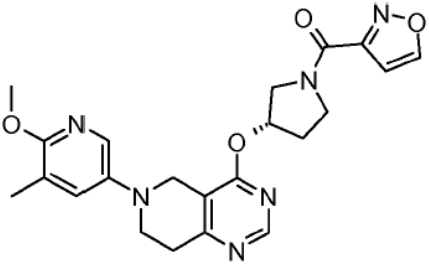
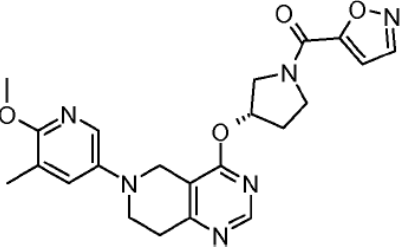
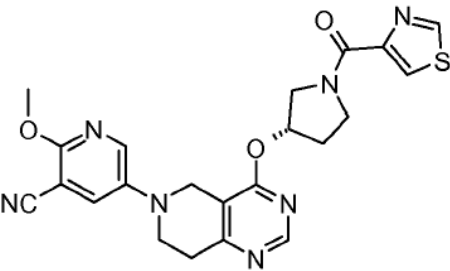
Ejemplo 30		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.55	MS: [M+H] ⁺ 451.1
Nombre: 5-{4-[(S)-1-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-5-metil-oxazol-4-il-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico			

(continuación)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2.10-2.32 (m, 2H) 2.13 (s, 3H) 2.52-2.54 (m, 3H) 2.85-2.93 (m, 2H) 3.42-3.50 (m, 2H) 3.61-4.22 (m, 6H) 3.81 (s, 3H) 5.64-5.72 (m, 1H) 7.41-7.45 (m, 1H) 7.67-7.71 (m, 1H) 8.27-8.33 (m, 1H) 8.59-8.64 (m, 1H)

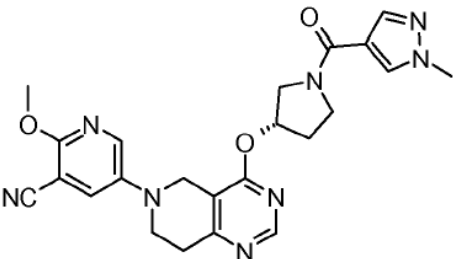
Ejemplo 31		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.53	de MS: [M+H] ⁺ 451.1
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.10-2.31(m, 2H) 2.14 (s, 3H) 2.54-2.59 (m, 3H) 2.83-2.97 (m, 2H) 3.41-3.53 (m, 2H) 3.59-4.15 (m, 6H) 3.81 (s, 3H) 5.65-5.73 (m, 1H) 7.40-7.48 (m, 1H) 7.67-7.74 (m, 1H) 8.56-8.66 (m, 1H) 8.83-8.95 (m, 1H)			

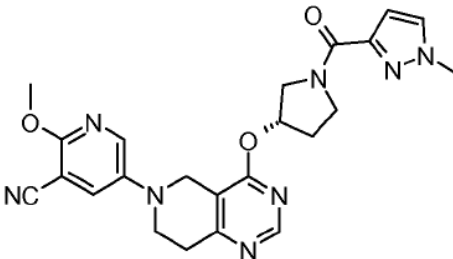
Ejemplo 32		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.53	de MS: [M+H] ⁺ 451.1
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.08-2.37 (m, 8H) 2.82-2.95 (m, 2H) 3.40-3.53 (m, 2H) 3.55-4.16 (m, 9H) 5.65-5.75 (m, 1H) 7.41-7.48 (m, 1H) 7.68-7.73 (m, 1H) 8.57-8.65 (m, 1H) 9.28-9.40 (m, 1H)			

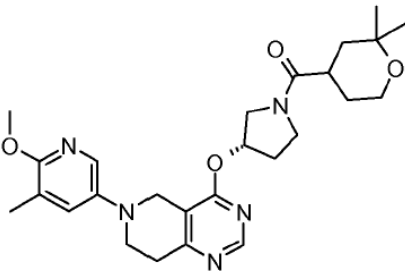
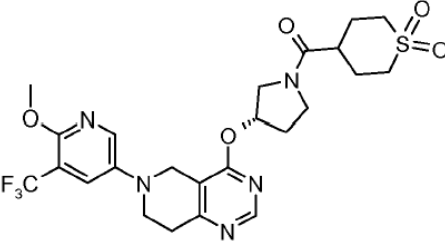
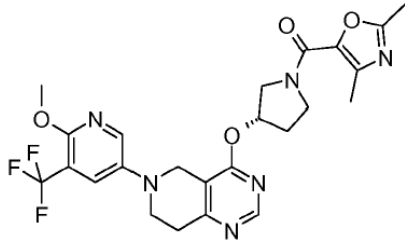
Ejemplo 33		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.59	MS: [M+H] ⁺ 437.2
Nombre: Isoxazol-3-il-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido isoxazol-3-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.13 (m, 3H) 2.21-2.31 (m, 2H) 2.86-2.94 (m, 2H) 3.43-3.50 (m, 2H) 3.66-4.15 (m, 9H) 5.67-5.73 (m, 1H) 6.84-6.91 (m, 1H) 7.42-7.46 (m, 1H) 7.67-7.74 (m, 1H) 8.57-8.64 (m, 1H) 9.05-9.13 (m, 1H)			
Ejemplo 34		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.5	MS: [M+H] ⁺ 437.2
Nombre: Isoxazol-5-il-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido isoxazol-5-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.08-2.16 (m, 3H) 2.19-2.36 (m, 2H) 2.85-2.95 (m, 2H) 3.42-3.49 (m, 2H) 3.66-4.23 (m, 9H) 5.66-5.78 (m, 1H) 7.06-7.13 (m, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.68-7.74 (m, 1H) 8.59-8.64 (m, 1H) 8.73-8.79 (m, 1H)			
Ejemplo 35		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.5	MS: [M+H] ⁺ 464.1

(continuación)

Nombre:	2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(tiazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo
Método de purificación:	Método A en fase reversa
Preparado utilizando el intermediario 11 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido tiazol-4-carboxílico	
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm	2.30-2.37 (m, 2H) 3.07-3.12 (m, 2H) 3.46-3.53 (m, 2H) 3.81-4.43 (m, 9H) 5.80-5.85 (m, 1H) 7.55-7.59 (m, 1H) 8.09-8.13 (m, 1H) 8.18-8.23 (m, 1H) 8.63-8.69 (m, 1H) 8.75-8.85 (m, 1H)

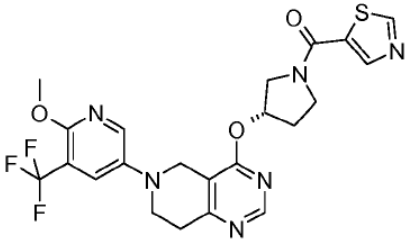
Ejemplo 36		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.35	de	MS: [M+H] ⁺ 461.2
Nombre:	2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo			
Método de purificación:	Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 11 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico				
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm	2.24-2.47 (m, 2H) 3.03-3.17 (m, 2H) 3.45-3.58 (m, 2H) 3.87-4.20 (m, 12H) 5.75-5.85 (m, 1H) 7.54-7.60 (m, 1H) 7.73-7.90 (m, 2H) 8.09-8.14 (m, 1H) 8.61-8.68 (m, 1H)			

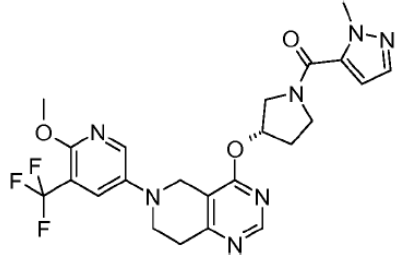
Ejemplo 37		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.47	de	MS: [M+H] ⁺ 461.2
Nombre:	2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo			
Método de purificación:	Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 11 y la etapa 2 del proceso, método 1 b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico				
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm	2.24-2.41 (m, 2H) 3.07-3.14 (m, 2H) 3.44-3.58 (m, 2H) 3.74-4.44 (m, 12H) 5.77-5.86 (m, 1H) 6.78-6.84 (m, 1H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.54-7.59 (m, 1H) 8.08-8.14 (m, 1H) 8.63-8.70 (m, 1H)			

Ejemplo 38		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.58	MS: [M+H] ⁺ 482.3
Nombre: (2,2-Dimetil-tetrahidro-piran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona Método de purificación: Método A en fase reversa Preparado utilizando ácido 2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carboxílico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1.02-1.21 (m, 6H) 1.27-1.71 (m, 4H) 2.08-2.32 (m, 5H) 2.67-2.94 (m, 3H) 3.41-4.08 (m, 13H) 5.60-5.73 (m, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.65-7.72 (m, 1H) 8.58-8.65 (m, 1H)			
Ejemplo 39		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.60	MS: [M+H] ⁺ 556.1
Nombre: (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona Método de purificación: Método A en fase reversa Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-carboxílico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1.90 -2.37 (m, 6 H) 2.72 -3.27 (m, 7 H) 3.43 -3.81 (m, 6 H) 3.89 -3.97 (m, 3 H) 4.13 -4.20 (m, 2 H) 5.61 -5.75 (m, 1 H) 7.80 -7.86 (m, 1 H) 8.15 -8.22 (m, 1 H) 8.60 -8.65 (m, 1 H)			
Ejemplo 40		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.77	MS: [M+H] ⁺ 519.2

(continuación)

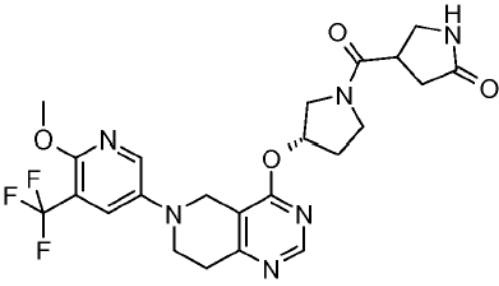
Nombre: (2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona
Método de purificación: Método A en fase reversa
Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.13-2.45 (m, 8H) 2.89-2.96 (m, 2H) 3.54-4.21 (m, 11H) 5.64-5.79 (m, 1H) 7.81-7.85 (m, 1H) 8.218-8.22 (m., 1H) 8.61-8.65 (m, 1H)

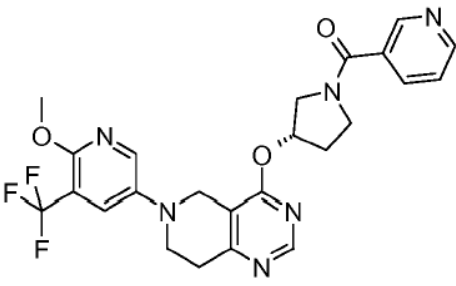
Ejemplo 41		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.69	de	MS: [M+H] ⁺ 507.1
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-tiazol-5-il-metanona				
Método de purificación: Método A en fase reversa				
Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido tiazol-5-carboxílico				
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.15-2.42 (m, 2H) 2.88-2.97 (m, 2H) 3.53-3.61 (m, 2H) 3.67-4.11 (m, 7 H) 4.15-4.24 (m, 2H) 5.67-5.79 (m, 1H) 7.81-7.88 (m, 1H) 8.18-8.23 (m, 1H) 8.35-8.45 (m, 1H) 8.60-8.66 (m, 1H) 9.22-9.29 (m, 1H)				

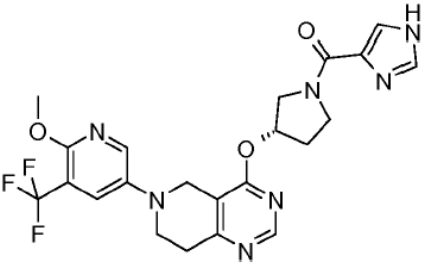
Ejemplo 42		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.74	de	MS: [M+H] ⁺ 504.2
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metanona				
Método de purificación: Método A en fase reversa				
Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico				

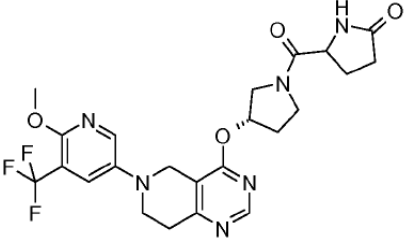
(continuación)

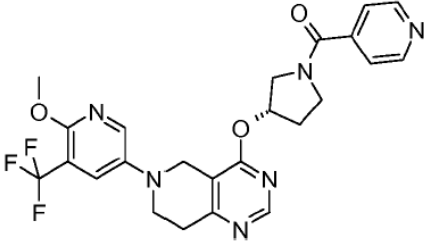
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2.15-2.35 (m, 2H) 2.88-2.97 (m, 2H) 3.51 -4.13 (m, 12 H) 4.13-4.25 (m, 2H) 5.63-5.74 (m, 1H) 6.63-6.74 (m, 1H) 7.43-7.52 (m, 1H) 7.81-7.89 (m, 1H) 8.17-8.25 (m, 1H) 8.57-8.67 (m, 1H)

Ejemplo 43		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.47	MS: [M+H] ⁺ 507.2
Nombre: 4-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-pirrolidin-2-ona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.10-2.43 (m, 4H) 2.89-2.96 (m, 2H) 3.35-3.79 (m, 9H) 3.90-3.94 (m, 3H) 4.15-4.20 (m, 2H) 5.60-5.73 (m, 1H) 7.53-7.62 (m, 1H) 7.81-7.87 (m, 1H) 8.17-8.22 (m, 1H) 8.60-8.64 (m, 1H)			

Ejemplo 44		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.63	MS: [M+H] ⁺ 501.2
Nombre: ((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido nicotínico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.11-2.37 (m, 2H) 2.87-2.99 (m, 2H) 3.51-4.13 (m, 9H) 4.13-4.29 (m, 2H) 5.60-5.75 (m, 1H) 7.43-7.53 (m, 1H) 7.81-8.04 (m, 2H) 8.17-8.28 (m, 1H) 8.53-8.82 (m, 3H)			

Ejemplo 45		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.36	MS: [M+H] ⁺ 490.2
Nombre: (1H-imidazol-4-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 1H-imidazol-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.12-2.35 (m, 2H) 2.87-2.95 (m, 2H) 3.60-4.31 (m, 11H) 5.63-5.76 (m, 1H) 7.57-7.65 (m, 1H) 7.70-7.78 (m, 1H) 7.80-7.85 (m, 1H) 8.16-8.21 (m, 1H) 8.61-8.65 (m, 1H)			

Ejemplo 46		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.47	MS: [M+H] ⁺ 507.2
Nombre: 5-[(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-pirrolidin-2-ona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.78-2.40 (m, 6H) 2.89-2.97 (m, 2H) 3.43-3.86 (m, 6H) 3.90-3.94 (m, 3H) 4.15-4.20 (m, 2H) 4.30-4.45 (m, 1H) 5.60-5.75 (m, 1H) 7.70-7.89 (m, 2H) 8.16-8.22 (m, 1H) 8.61-8.63 (m, 1H)			

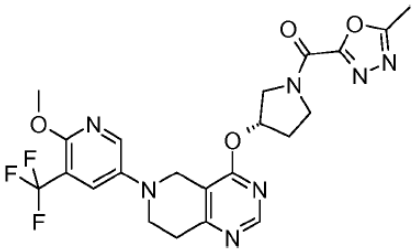
Ejemplo 47		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.61	MS: [M+H] ⁺ 501.2
-------------------	---	---	---------------------------------

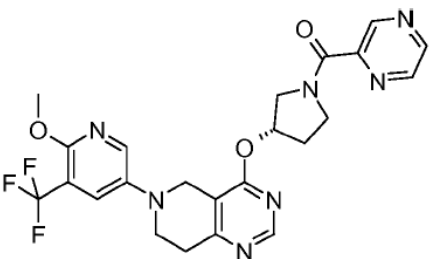
(continuación)

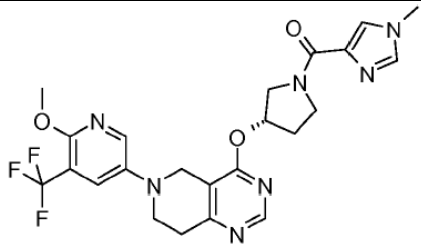
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-piridin-4-il-metanona
Método de purificación: Método A en fase reversa
Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido isonicotínico
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.12-2.36 (m, 2H) 2.86-2.99 (m, 2H) 3.46-3.81 (m, 5H) 3.84-4.13 (m, 4H) 4.14-4.28 (m, 2H) 5.59-5.74 (m, 1H) 7.44-7.56 (m, 2H) 7.82-7.91 (m, 1H) 8.18-8.27 (m, 1H) 8.52-8.72 (m, 3H)

Ejemplo 48		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.62	MS: [M+H] ⁺ 518.2
Nombre: (1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 1,3,-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.13-2.35 (m, 5H) 2.89-2.97 (m, 2H) 3.53-4.06 (m, 12H) 4.14-4.22 (m, 2H) 5.64-5.72 (m, 1H) 7.80-7.88 (m, 1H) 7.99-8.11 (m, 1H) 8.16-8.22 (m, 1H) 8.58-8.66 (m, 1H)			

Ejemplo 49		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.51	MS: [M+H] ⁺ 490.1
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1H-pirazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 1H-pirazol-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.12-2.39 (m, 2H) 2.87-2.97 (m, 2H) 3.43-4.11 (m, 9H) 4.12-4.22 (m, 2H) 5.63-5.79 (m, 1H) 7.78-7.94 (m, 2H) 8.10-8.25 (m, 3H) 8.59-8.68 (m, 1H)			

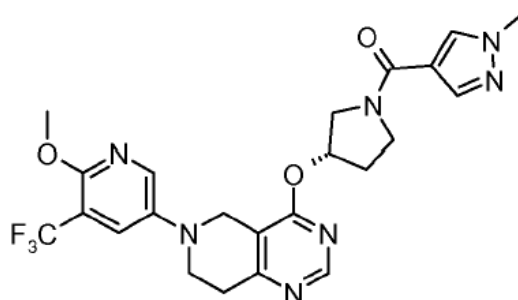
Ejemplo 51		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.72	MS: [M+H] ⁺ 506.2
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico			

Ejemplo 52		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.71	MS: [M+H] ⁺ 502.1
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-pirazin-2-il-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 13 y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo 1 seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido pirazin-2-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.15-2.36 (m, 2H) 2.87-2.97 (m, 2H) 3.52-3.64 (m, 2H) 3.66-4.11 (m, 7H) 4.12-4.24 (m, 2H) 5.67-5.75 (m, 1H) 7.81-7.87 (m, 1H) 8.17-8.25 (m, 1H) 8.56-8.80 (m, 3H) 8.97-9.02 (m, 1H)			

Ejemplo 53		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.45	MS: [M+H] ⁺ 504.2
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona			

(continuación)

Método de purificación: Método A en fase reversa

Preparado utilizando el intermediario **13** y la etapa 2 del proceso, método 1b del ejemplo **1** seguido por la etapa 1 del proceso del ejemplo 10 utilizando ácido 1-metil-1 H-imidazol-4-carboxílico¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2.07 -2.36 (m, 2 H) 2.82 -3.05 (m, 2 H) 3.20 -4.43 (m, 14 H) 5.60 -5.74 (m, 1 H) 7.59 -7.72 (m, 2 H) 7.78 -7.87 (m, 1 H) 8.14 -8.21 (m, 1 H) 8.59 -8.66 (m, 1 H)**Ejemplo 54:** {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona

A una mezcla de 6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (preparada utilizando la etapa 1, ejemplo 91 del intermediario 13) (44 mg, 0.11 mmol), ácido 1-metil-1 Hpirazol-4-carboxílico (15 mg, 0.12 mmol), benzotriazol-1-ol (19 mg, 0.12 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) se agregó EDC (34 mg, 0.18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se sometió a partición entre CH₂Cl₂ (10 mL) y NaHCO₃(ac) saturado (2.0 mL) y la capa orgánica se separó por filtración a través de un tubo de separación de fases. Se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía instantánea a través de amino sílica gel de Biotage® eluyendo con ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100 para dar {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona como un polvo liofilizado blanco (44 mg, rendimiento del 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d, 298K) δ ppm 2.26-2.45 (m, 2H) 3.04-3.10 (m, 2H) 3.49-3.57 (m, 2H) 3.89-4.00 (m, 7H) 4.01 (s, 3H) 4.10-4.18 (m, 2H) 5.78-5.83 (m, 1H) 7.60-7.62 (m, 1 H) 7.76-7.89 (m, 2H) 8.04-8.07 (m, 1 H) 8.61-8.66 (m, 1 H) MS: [M+H]⁺=504.2, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.59 min.

El Ejemplo 55 se preparó utilizando procedimientos análogos a aquellos utilizados en el Ejemplo 54 utilizando materiales de partida apropiados.

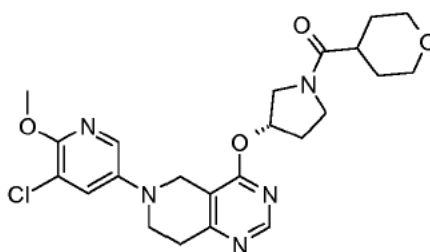
Ejemplo 55	Estructura	Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1.77	507.2
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-tiazol-4-il-metanona			

(continuación)

Método de purificación: Cromatografía instantánea sobre amino sílica gel de Biotage eluyendo con ciclohexano/EtOAc 100/0 a 0/100

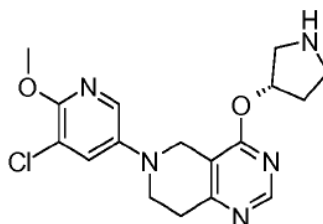
Preparado utilizando ácido tiazol-4-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d, 298K) δ ppm 2.29-2.40 (m, 2H) 3.05-3.12 (m, 2H) 3.49-3.56 (m, 2H) 3.80-4.45 (m, 9H) 5.80-5.86 (m, 1H) 7.60-7.62 (m, 1H) 8.04-8.18 (m, 1H) 8.21 -8.25 (m, 1H) 8.64-8.68 (m, 1H) 8.79-8.84 (m, 1H)



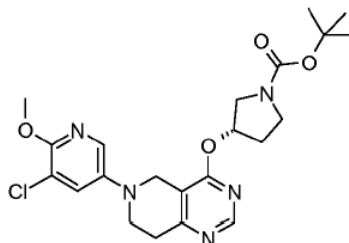
Ejemplo 56: {(S)-3-[6-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

A un 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (97 mg, 0.196 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agregó el cloruro de ácido cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (36.7 mg, 0.235 mmol) y trietilamina (0.035 mL, 0.254 mmol) a temperatura entre 0-10°C. La mezcla de reacción se agitó a ~ 3°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío. La purificación por HPLC Gilson en fase reversa preparativa y neutralización subsecuente de las fracciones combinadas sobre PL-HCO₃ MP dio {(S)-3-[6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona (38 mg, rendimiento del 41%) como un polvo liofilizado blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d, 298 K) δ ppm 1.56-1.68 (m, 2H) 1.86-2.04 (m, 2H) 2.20-2.40 (m, 2H) 2.50-2.72 (m, 1 H) 3.05-3.13 (m, 2H) 3.38-4.16 (m, 16H) 5.70-5.78 (m, 1 H) 7.42-7.45 (m, 1 H) 7.78-7.81 (m, 1 H) 8.61-8.66 (m, 1 H). LCMS: [M+H]⁺=474.2, Tiempo de retención ⁽²⁾= 1.52 minutos.



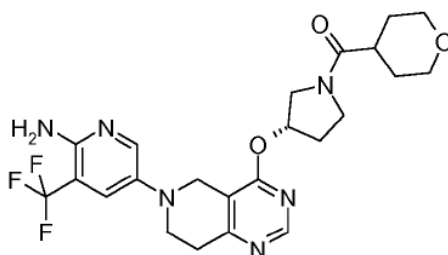
6-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

Se disolvió tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (766.2 mg, 1.66 mmol) en una solución de TFA/CH₂Cl₂ (1/2) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío, el residuo se diluyó con CH₂Cl₂, la capa orgánica se lavó con NaOH 1 N y luego salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar 6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina. LCMS: [M+H]⁺=362.1, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.28 minutos.



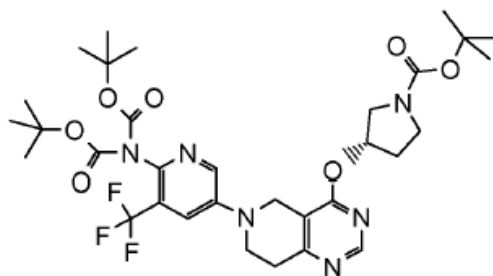
Tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

- Se combinaron X-Phos (0.073 g, 0.154 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.100 g, 0.110 mmol), NaOtBu (0.395 g, 4.11 mmol) y 5-bromo-3-cloro-2-metoxi-piridina (0.732 g, 3.29 mmol) y se purgaron bajo una corriente de argón durante 10 minutos. A esta mezcla, se agregó una solución de tert-butil éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 7) (2.15 g, 6.72 mmol) en THF (6 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó EtOAc, la mezcla se filtró a través de un paño de celita y se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílica gel (CH₂Cl₂ / MeOH 99/1 a 95/5) dio tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico como una espuma amarilla (0.766 g, rendimiento del 60%). LCMS: [M+H]⁺=462.1, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.84 minutos.



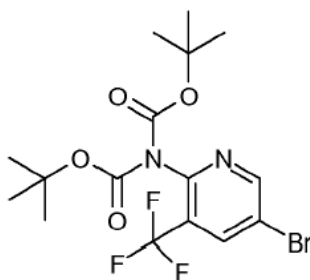
- Ejemplo 57:** {(S)-3-[6-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il-(tetrahidropiran-4-il)-metanona

- A una solución de (S)-tert-butil 3-[6-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]pirrolidin-1 (120 mg, 0.18 mmol) en CH₂Cl₂ (2.0 mL), se agregó TFA (2.0 mL) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró *in vacuo* y se eluyó a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, luego con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron *in vacuo* para dar 5-[4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-3-(trifluorometil)piridin-2-il)amina (61 mg, rendimiento del 90%). Se disolvió 5-[4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-3-(trifluorometil)piridin-2-il)amina (30 mg, 0.079 mmol) en CH₂Cl₂ (2.0 mL) y se agregó simultáneamente porción a porción con NaHCO₃(ac) saturado (2.0 mL) a una solución agitada vigorosamente de cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (15 mg, 0.10 mmol) en CH₂Cl₂ (2.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y la capa orgánica se separó por filtración a través de un tubo de separación de fases y se concentró *in vacuo*. Purificación por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) y neutralización subsecuente de las fracciones combinadas por elución a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, luego con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron *in vacuo* para dar {(S)-3-[6-(6-amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il-(tetrahidropiran-4-il)-metanona como un polvo amarillo pálido (19 mg, rendimiento del 50%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 298K) δ ppm 1.56-1.72 (m, 2H) 1.87-2.03 (m, 2H) 2.23-2.74 (m, 3H) 3.04-3.14 (m, 2H) 3.48-4.13 (m, 12H) 5.15-5.43 (m, 2H, Ar-NH₂) 5.73-5.79 (m, 1 H) 7.55-7.64 (m, 1 H) 7.93-8.02 (m, 1 H) 8.61-8.67 (m, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=397.1, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.32 min.



(S)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato

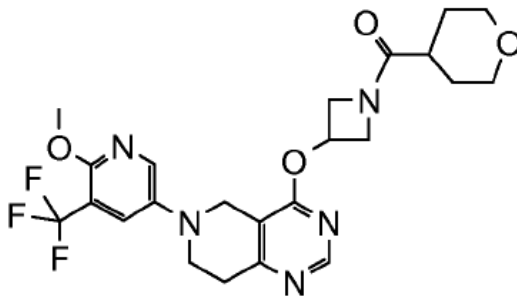
5 A un vial de vidrio se agregó tert-butyl éster del ácido (S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 7) (100 mg, 0.312 mmol), ácido imidodicarbónico, 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)-2-piridinil]-, 1,3-bis(1,1-dimetiletil) éster (138 mg, 0.312 mmol), carbonato de cesio (203 mg, 0.62 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (29 mg, 0.03 mmol), X-Phos (51 mg, 0.11 mmol) y dioxano anhidro (2 mL). El vial se purgó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1 hora a 110°C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se dejó enfriar y se sometió a partición entre CH₂Cl₂ (10 mL) y agua (2 mL) y la mezcla bifásica se filtró a través de un paño de celita. La capa orgánica se separó por filtración a través de tubo de separación de fases y se concentró *in vacuo*. Purificación por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) para dar trifluoroacetato de (S)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato como una goma color amarillo (120 mg, rendimiento del 48%). LCMS: [M+H]⁺=681.5, Tiempo de retención ⁽⁴⁾= 1.49 minutos.



15

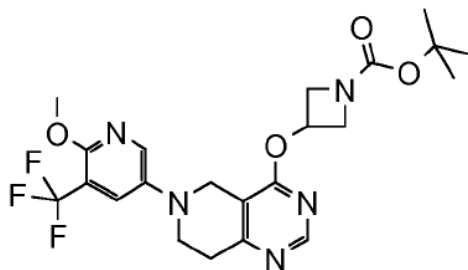
2-[5-bromo-3-(trifluorometil)-2-piridinil]-, 1,3-bis(1,1-dimetiletil) éster del ácido imidodicarbónico

20 A 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (1.72 g, 7.14 mmol), trietilamina (0.995 mL, 7.14 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0.164 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se agregó di-tert-butyl-dicarbonato (3.89 g, 17.84 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó hasta sequedad *in vacuo* y se trituró en heptanos (25 mL) durante 72 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con heptano (10 mL) para dar 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)-2-piridinil]-, 1,3-bis(1,1-dimetiletil) éster del ácido imidodicarbónico como un sólido beige (2.23 g, rendimiento del 71%). ¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃, 298K) 1.35 (s, 18H) 8.15 (d, 1H) 8.76 (d, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=441 /443.1, Tiempo de retención ⁽⁴⁾= 1.46 minutos.



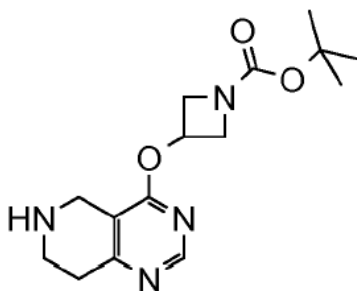
25 **Ejemplo 58:** {3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

Al tert-butil éster del ácido 3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-carboxílico (186 mg, 0.312 mmol) en CH_2Cl_2 (2.0 mL) se agregó TFA (1.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó *in vacuo* para dar ditrifluoroacetato de 4-(azetidin-3-iloxi)-(6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina como una goma color marrón (110 mg). A una solución agitada vigorosamente de cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (19 mg, 0.128 mmoles) en CH_2Cl_2 se agregó simultáneamente porción a porción $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado (2.0 mL) y una solución de ditrifluoroacetato de 4-(azetidin-3-iloxi)-(6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (60 mg, 0.099 mmol) en CH_2Cl_2 (2.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL), la capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) y la neutralización subsecuente de las fracciones combinadas por elución a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, luego con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron *in vacuo* para dar 3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona como un sólido de color amarillo (3.0 mg, segunda etapa con rendimiento del 5%) ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , 298K) δ ppm 1.42-1.67 (m, 4H) 2.90-2.98 (m, 2H) 3.55-3.62 (m, 2H) 3.78-4.32 (m, 13H) 4.61-4.69 (m, 1 H) 5.42-5.49 (m, 1 H) 7.86-7.90 (m, 1 H) 8.22-8.26 (m, 1 H) 8.58-8.62 (s, 1 H) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=494.6$, Tiempo de retención $^{(7)}=0.98$ minutos.



Tert-butil éster del ácido 3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-carboxílico

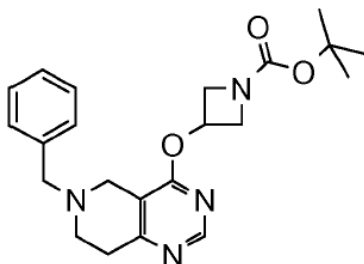
A un vial de vidrio se agregó tert-butil éster del ácido 3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-azetidin-1-carboxílico (110 mg, 0.359 mmol), 5-Bromo-2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (92 mg, 0.359 mmol), carbonato de cesio (234 mg, 0.718 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (33 mg, 0.036 mmol), X-Phos (58 mg, 0.122 mmol) y dioxano anhidro (2.0 mL). El vial se purgó con una corriente de argón durante 15 segundos y se tapó. La mezcla se calentó con agitación durante 1.5 horas a 110°C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL), se filtró a través de un paño de celita y se concentró *in vacuo*. Se purificó por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) para dar el tert-butil éster trifluoroacetato del ácido 3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-carboxílico como una goma color marrón (186 mg, rendimiento del 87%) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=482.3$, Tiempo de retención $^{(7)}=1.56$ minutos.



Tert-butil éster del ácido 3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-azetidin-1-carboxílico

A una solución de tert-butil éster del ácido 3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-azetidin-1-carboxílico (425 mg, 1.07 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (90 mg) luego formiato de amonio (473 mg, 7.51 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró a través de un paño de celita, lavando con MeOH (20 mL) y luego CH_2Cl_2 (20 mL). El filtrado se evaporó *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 0,88, 100/0/0 a 90/10/1 para dar tert-butil éster del ácido 3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-

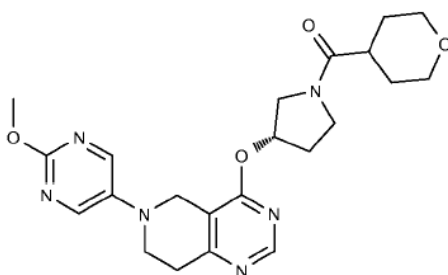
d]pirimidin-4-iloxi)-azetidin-1-carboxílico como una goma de color amarillo (220 mg, rendimiento del 67%) LCMS: $[M+H]^+ = 307.3$, Tiempo de retención $^{(4)} = 0.81$ min.



Tert-butil éster del ácido 3-(6-Bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-azetidin-1-carboxílico

- 5 Se disolvió bajo argón tert-butil éster del ácido 3-Hidroxi-azetidin-1-carboxílico (217 mg, 1.25 mmol) en THF (10 mL) y se agregó NaH (58 mg, 1.44 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 15 minutos seguido por la adición de una solución de 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3d]pirimidina (250 mg, 0.963 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se detuvo con agua (20 mL) y se diluyó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílica gel con heptano/ CH_2Cl_2 , 50/50 a 0/100 luego EtOAc para dar tert-butil éster del ácido 3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-azetidin-1-carboxílico como una goma de color amarillo (425 mg, rendimiento del 111%) LCMS: $[M+H]^+ = 397.4$, Tiempo de retención $^{(4)} = 0.98$ minutos.

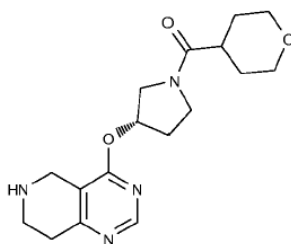
El Ejemplo 59 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema 2.



- 15 **Ejemplo 59:** ((S)-3-[6-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

Etapas 4

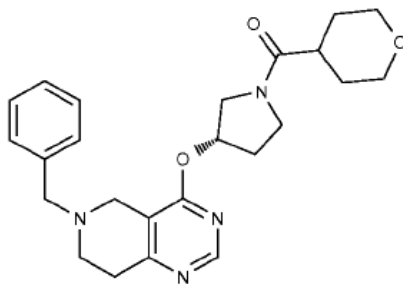
- 20 Una mezcla de 5-bromo-2-metoxi-pirimidina (0.218 mmol), X-Phos (28.4 mg, 0.060 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18.2 mg, 0.020 mmol) y Cs_2CO_3 (129 mg, 0.397 mmol) se purgó con argón antes de la adición de una solución de (tetrahidropiran-4-il)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-metanona en dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora en un vial sellado, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre Hyflo. La fase orgánica recuperada se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por HPLC Gilson en fase reversa preparativa y neutralización de las fracciones combinadas mediante el paso a través de un cartucho SCX-2 (El cartucho se lavó con acetonitrilo, CH_2Cl_2 y MeOH, luego se utilizó una solución de NH_3 en MeOH 3.5 N para que liberara el producto esperado) dio ((S)-3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona (18.7 mg, rendimiento del 21%) 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$ -d, 298K) δ ppm 1.62-1.70 (m, 2H) 1.87-2.01 (m, 2H) 2.20-2.41 (m, 2H) 2.49-2.71 (m, 1 H) 3.07-3.19 (m, 2H) 3.37-4.19 (m, 16H) 5.76 (m, 1 H) 8.32 (s, 2H) 8.65-8.67 (m, 1 H). LCMS: $[M+H]^+ = 441.2$, Tiempo de Retención $^{(1)} = 1.12$ minutos.



(Tetrahidropiran-4-il)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-metanona

Etapas 3

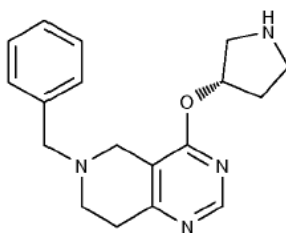
- 5 Una solución de [(S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-(tetrahidropiran-4-il)-metanona (10.9 g, 25.8 mmol) se disolvió en metanol (300 mL) y se agregaron $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre Carbone (2 g, 14.24 mmol) y formiato de amonio (3.35 g, 51.6 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó bajo alto vacío durante 2 horas para producir (tetrahidropiran-4-il)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-metanona (8.45 g, rendimiento del 95%) como una espuma de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 1.44-1.67 (m, 4H) 2.08-2.32 (m, 2H) 2.55-2.83 (m, 3H) 2.96 (t, 2H) 3.22-3.96 (m, 11 H) 5.53-5.68 (m, 1 H) 8.49-8.59 (m, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.5$, Tiempo de Retención⁽⁶⁾ = 1.24 min.



[(S)-3-(6-Bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-(tetrahidropiran-4-il)-metanona

Etapas 2

- 15 A una solución de 6-bencil-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (420 mg, 1.35 mmol) en 4 mL de CH_2Cl_2 se agregó cloruro de tetrahidropiran-4-carbonilo (0.210 mL, 1.637 mmol) y Et_3N (0.380 mL, 2.73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se detuvo con H_2O , se extrajo con CH_2Cl_2 , se filtró y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5) dio [(S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-(tetrahidropiran-4-il)-metanona (420 mg, rendimiento del 73%) como una espuma de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 1.37-1.64 (m, 4H) 1.95-2.29 (m, 2H) 2.56-2.83 (m, 4H) 3.28-3.91 (m, 13H) 5.54-5.68 (m, 1 H) 7.24-7.36 (m, 5H) 8.54-8.59 (m, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423.6$, Tiempo de Retención⁽⁷⁾ = 0.68.

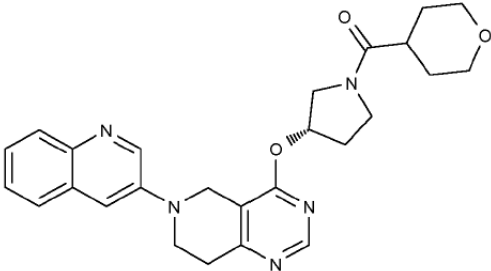


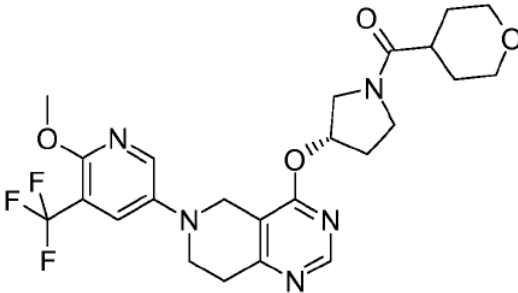
6-Bencil-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina

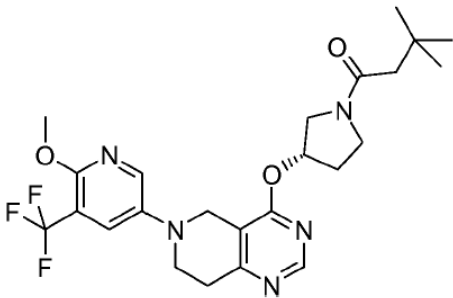
- 25 Etapas 1

- 5 A una solución de tert-butil éster del ácido (S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (560 mg, 1.364 mmol) en 2mL de CH₂Cl₂ se agregó TFA (1.576 mL, 20.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y luego se eluyó a través de un cartucho SCX-2 Isolute (10 g) para remover el exceso de TFA con (i) MeOH (ii) NH₃/MeOH y la fracción básica se evaporó *in vacuo* para dar 6-bencil-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (420 mg, rendimiento cuantitativo) como una goma de color amarillo. LCMS: [M+H]⁺= 311.2, Tiempo de Retención⁽³⁾= 0.11.

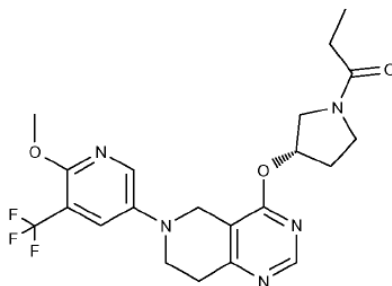
Los Ejemplos 60-62 se prepararon utilizando procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 59 utilizando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 60		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.27	MS: [M+H] ⁺ 460.2
Nombre: [(S)-3-(6-Quinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando 3-bromo-quinolina			
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 1.60-1.72 (m, 3H) 1.89-2.04 (m, 2H) 2.24-2.46 (m, 2H) 2.53-2.73 (m, 1H) 3.08-3.21 (m, 2H) 3.39-3.52 (m, 2H) 3.67-4.11 (m, 8H) 4.20-4.40 (m, 2H) 5.73-5.83 (m, 1H) 7.47-7.62 (m, 3H) 7.73-7.80 (m, 1H) 8.02-8.14 (m, 1H) 8.62-8.68 (m, 1H) 8.86-8.91 (m, 1H).			

Ejemplo 61		Tiempo de Retención ⁽⁷⁾ (min.) 1.17	MS: [M+H] ⁺ 508.7
Nombre: [(S)-3-(6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 1			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.50-1.66 (m, 4H) 2.07-2.46 (m, 2H) 2.60-2.80 (m, 1H) 2.88-2.97 (m, 2H) 3.30-3.95 (m, 13H) 4.08-4.23 (m, 2H) 5.59-5.74 (m, 1H) 7.79-7.85 (m, 1H) 8.16-8.23 (m, 1H) 8.60-8.65 (m, 1H)			

Ejemplo 62		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 2.11	MS: [M+H] ⁺ 494.2
Nombre: 1-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-butan-1-ona			
Método de purificación: Método A en fase reversa Preparado utilizando la etapa 2 del ejemplo 59 y cloruro de 3,3-dimetil-butyro seguido por las etapas 3-4 del Ejemplo 59 usando el Intermediario 1			
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ , 298K) δ ppm 1.00-1.12 (m, 9H) 2.13-2.35 (m, 4H) 3.08-3.15 (m, 2H) 3.45-3.93 (m, 6H) 4.02 (s, 3H) 4.03-4.15 (m, 2H) 5.72-5.79 (m, 1H) 7.57-7.62 (m, 1H) 8.03-8.07 (m, 1H) 8.64-8.69 (m, 1H)			

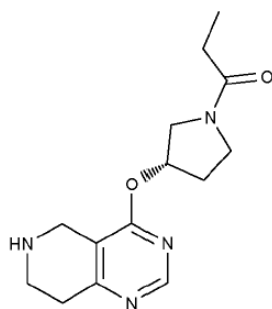
El Ejemplo 63 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema 2.



Ejemplo 63: 1-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona

Etapas 3

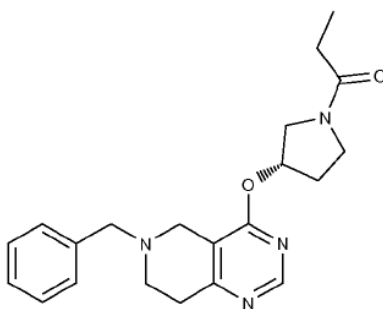
Se combinaron 1-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona (47.8 mg, 0.173 mmol), X-Phos (28 mg, 0.059 mmol) y Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (17.90 mg, 0.017 mmol) y se purgaron con argón durante varios minutos antes de la adición de dioxano desgasificado. Luego se agregaron 5-Bromo-2-metoxi-3-trifluorometil-piridina (intermediario 1) (54.5 mg, 0.213 mmol) y Cs₂CO₃ (113 mg, 0.346 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se purgó con argón y se calentó a 150°C durante 30 minutos en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Hyflo y se evaporó. La purificación por HPLC Gilson en fase reversa preparativa y neutralización subsecuente de las fracciones combinadas sobre PL-HCO₃ MP dio 1-((S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona (26 mg, rendimiento del 33%) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 0.94-1.00 (m, 3H) 2.05-2.17 (m, 4H) 2.95-3.0 (m, 2H) 3.45-3.97 (m, 9H) 4.07-4.11 (m, 2H) 5.58-5.72 (m, 1H) 7.81-7.86 (m, 1H) 8.18-8.23 (m, 1H) 8.62 (s, 1H). MS: [M+H]⁺ 452.2, Tiempo de Retención⁽¹⁾ = 1.74 min.



1-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

Etapas 2

- 5 Se colocó Pd(OH)₂ (150 mg, 1,070 mmol) en un matraz redondo y se purgó bajo argón durante 5 minutos. Se agregó una solución de 1-[(S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona (560 mg, 1.528 mmol) en 22mL de MeOH seguido por formiato de amonio (482 mg, 7.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo (70°C) durante 2 horas. La mezcla se filtró sobre un paño de celita y se secó bajo alto vacío para dar 1-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona. Sin purificación adicional (m= 420 mg, rendimiento cuantitativo). MS: [M+H]⁺= 277.5 Tiempo de retención ⁽⁶⁾= 0.71 minutos.



10

1-[(S)-3-(6-Bencil-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

Etapas 1

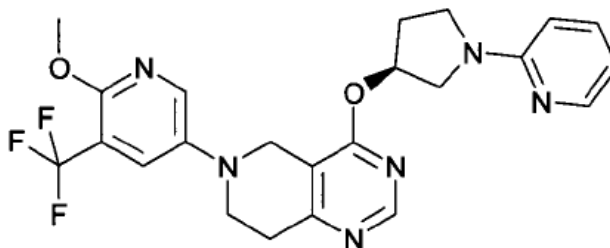
- 15 A una solución de 1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona (intermediario 2) (358 mg, 2.503 mmol) en 5mL de THF se agregó NaH (108 mg, 2.70 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se agregaron 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidina (500 mg, 1.925 mmol) y 5 mL de THF y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se detuvo con H₂O y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando el sistema Isco Companion (12g de SiO₂) CH₂Cl₂/MeOH(95/5). Las fracciones recogidas se combinaron, se evaporaron y se secaron sobre alto vacío para dar 1-[(S)-3-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona. (m= 560 mg, rendimiento del 78%) MS: [M+H]⁺= 367.6, Tiempo de Retención ⁽⁷⁾= 0.64 minutos.

20

El Ejemplo 64 se preparó usando procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 63 utilizando materiales de partida apropiados

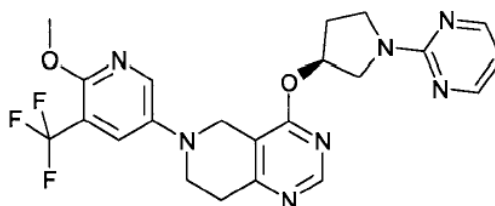
Ejemplo 64		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.46	MS: 409.2 [M+H] ⁺
-------------------	--	--	------------------------------

Nombre: 2-Metoxi-5-[4-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo
Método de purificación: Método A en fase reversa
Preparado usando la etapa 3 del ejemplo 59 y 5-bromo-2-metoxinicotinonitrilo
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 0.95-1.02 (m, 3H) 2.10-2.35 (m, 5H) 2.89-2.98 (m, 2H) 3.40-3.90 (m, 5H) 3.93 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 5.58-5.71 (m, 1H) 8.08-8.10 (m, 1H) 8.24-8.28 (m, 1H) 8.61 (m, 1H).



Ejemplo 65: 6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-4-((S)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina

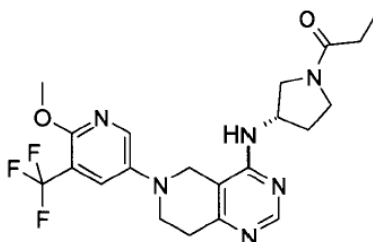
- 5 A un vial de vidrio se agregó dihidrocloruro de 6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (preparado utilizando la etapa 1 del **ejemplo 91** del intermediario 13) (75 mg, 0.16 mmol), 2-bromopiridina (1 mL, 10.25 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.14 mL, 0.80 mmol). El vial se tapó y la mezcla se calentó en el microondas a 160°C durante 20 minutos. Purificación por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) y neutralización subsecuente de las fracciones combinadas sobre PL-HCO₃ MP para dar 6-(6-metoxi-5-trifluorometilpiridin-3-il)-4-((S)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina como un sólido de color marrón claro (19 mg, rendimiento del 25%) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2.24 - 2.44 (m, 2 H) 2.92 (t, 2 H) 3.47 - 3.69 (m, 5 H) 3.77-3.85 (m, 1 H) 3.88 - 3.93 (m, 3 H) 4.12 - 17 (m, 2 H) 5.73 - 5.81 (m, 1 H) 6.40 - 6.52 (d, 1H) 6.56 - 6.58 (m, 1 H) 7.43 - 7.54 (m, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 1 H) 8.02 - 8.09 (m, 1 H) 8.13 - 8.20 (m, 1 H) 8.61 - 8.66 (m, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=473.0, Tiempo de retención ⁽⁴⁾= 0.85 minutos.



Ejemplo 66: 6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-4-((S)-1-pirimidin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina

- 15 A un vial de vidrio se agregó dihidrocloruro de 6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (preparado utilizando la etapa 1 del **ejemplo 91** del intermediario 13) (75 mg, 0.16 mmol), 2-bromopirimidina (55 mg, 0.342 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.15 mL, 0.85 mmol). El vial se tapó y la mezcla se calentó en el microondas a 160°C durante 20 minutos. Purificación por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) y neutralización subsecuente de las fracciones combinadas sobre PL-HCO₃ MP para dar 6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-4-((S)-1-pirimidin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina como un sólido color marrón (17 mg, rendimiento del 21%) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2.23 - 2.43 (m, 2 H) 2.85 - 2.99 (t, 2 H) 3.22 - 3.94 (m, 9 H) 4.08 - 4.27 (m, 2 H) 5.70 - 5.80 (m, 1 H) 6.56 - 6.66 (t, 1 H) 7.76 - 7.87 (m, 1 H) 8.12 - 8.27 (m, 1 H) 8.28 - 8.42 (m, 2 H) 8.59 - 8.68 (m, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=474.2, Tiempo de retención ⁽¹⁾= 1.91 minutos.

El Ejemplo 67 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el esquema 4



Ejemplo 67: 1-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona

A una solución de tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 24) (13.4 g, 27.1 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL), se agregó TFA (41.8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró *in vacuo* y se sometió a partición entre NaOH(ac) 2M (300 mL) y CH₂Cl₂ (200 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron *in vacuo* para dar una espuma de color marrón. La espuma se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL) y se agregó simultáneamente porción a porción con NaHCO₃(ac.) saturado (50 mL) a una solución vigorosamente en agitación de cloruro de propionilo (2.63 g, 28.5 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó cloruro de propionilo adicional (0.566g, 6.12 mmol) y se continuó la agitación vigorosamente durante 20 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo* para dar una goma de color marrón. La goma se agitó en EtOAc (100 mL) y se filtró el sólido resultante (9.4 g). Los licores madre se concentraron *in vacuo* y se purificaron por cromatografía de columna a través de amino sílica gel de Biotage®, eluyendo con EtOAc/MeOH, 100/0 a 90/10 para dar una espuma de color amarillo la cual después se agitó en EtOAc (20 mL) y el sólido resultante se filtró (870 mg). Ambos lotes de sólidos se combinaron y se agitaron en EtOAc a reflujo (50 mL) durante 1 hora. Se Filtraron para dar 1-((S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona como un sólido incoloro (9.42 g, rendimiento del 76%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 0.95-1.05 (m, 3H) 1.87-2.32 (m, 4H) 2.77-2.86 (m, 2H) 3.25-3.88 (m, 6H) 3.93 (s, 3H) 3.98 (s, 2H) 4.55-4.80 (m, 1 H) 6.70-6.80 (m, 1 H, N-H) 7.86-7.92 (m, 1 H) 8.27-8.33 (m, 1 H) 8.33-8.37 (m, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=451.0, Tiempo de retención ⁽⁶⁾= 1.49 min.

Síntesis alternativa para el ejemplo 67

Una solución de tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 24) (29.04 g, 58.73 mmol) en 2-Me-THF (100 mL) se agregó gota a gota en una solución acuosa de HCl (150 mL, 31%) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua (300 mL) y acetato de isopropilo (100 mL) y la fase orgánica superior se descartó. La fase acuosa se sometió a partición entre NaOH al 25% (ac) (200 g) y 2-Me-THF (200 mL), y la fase orgánica se recogió y se secó. Se añadió trietilamina (16.32 mL, 117.48 mmol) a la fase orgánica seguido por la adición gota a gota de cloruro de propionilo (6.0 g, 64.6 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (110 mL) y la fase orgánica resultante se concentró *in vacuo* para dar una goma de color marrón. El residuo se recristaliza con isopropanol y metil tert-butil éter para dar 1-((S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona como un sólido incoloro (17.2 g, rendimiento del 65%).

Cristalización del Ejemplo 67 por calentamiento en acetonitrilo/agua

2.0 g del Ejemplo 67 (4.440 mol) se disolvieron en 10 mL de acetonitrilo y 0.5 mL de agua a 75°C. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos dando como resultado una suspensión. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración. La torta de filtración se lavó 2 veces con 1 mL de acetonitrilo y después de esto se secaron durante 16 horas a 24°C y ca. vacío de 10 mbar. El análisis elemental del material mostró una forma sin agua.

Lista de los picos más significativos del Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la forma anhidra del Ejemplo 67 (Método X1):

2-Theta en grados	Intensidad en %
7.9	31
9.6	88
11.5	29
13.4	8
15.2	7
15.9	100
16.8	57
17.6	9
18.7	20
20.0	8
20.6	40
22.0	32
22.4	53
22.7	26
23.4	17
23.9	23
24.5	41
25.1	20
25.8	13
26.7	31

Preparación de la sal de fosfato del Ejemplo 67

5 2.0 g del Ejemplo 67 (4.440 mol) se disolvieron en 10 mL de acetonitrilo y 0.5 mL de agua a 75°C. Se agregaron 512 mg de ácido orto-fosfórico al 85% (4.440 mol) a 70°C.

10 La cristalización se produce rápidamente a 70°C. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos. La suspensión se diluyó con 10 mL de acetonitrilo y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración. La torta del filtro se lavó 3 veces con 1 mL de acetonitrilo y después de esto se secaron durante 16 horas a 24°C y ca. vacío de 10 mbar. El análisis elemental de la sal de fosfato mostró una forma 1:1 (sin agua)

Lista de los picos más significativos del Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la sal de fosfato del Ejemplo 67 (Método X1):

2-Theta en grados	Intensidad en %
5.2	51
9.8	56
10.3	19
11.6	100
14.9	14
15.5	48
15.9	11
16.6	65
19.5	54
20.7	62
21.5	10
22.1	21
23.3	57
25.8	18
26.4	29
27.2	20
28.2	13

Preparación de sal de clorhidrato del Ejemplo 67

- 5 2.0 g del Ejemplo 67 (4.440 mol) se disolvieron en 20 mL de acetonitrilo y 1.0 mL de agua a 70°C. Se agregaron 459 mg de ácido clorhídrico al 37% (4.440 mol) a 70°C. La cristalización se produce rápidamente a 70°C. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de 30 minutos y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración. La torta del filtro se lavó 3 veces con 1 mL de acetonitrilo y después de esto se secó durante 16 horas a 24°C y ca. Vacío de 10 mbar. El análisis elemental de la sal de HCl mostró una forma 01:01 (sin agua)
- 10 Lista de los picos más significativos del Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la sal de clorhidrato del Ejemplo 67 (Método X1):

2-Theta en grados	Intensidad en %
5.6	100
11.0	18
11.3	42
11.8	12
14.7	33

(continuación)

2-Theta en grados	Intensidad en %
17.1	13
18.7	19
19.4	29
22.0	23
22.6	28
23.1	50
23.7	28
24.9	29
25.5	15

Preparación de sal de hipurato del Ejemplo 67

- 5 0.4 g del Ejemplo 67 (0.888 mmol) se disolvieron en 8 mL of acetonitrilo y 0.2 mL de agua a 70°C. Se agregaron 167 mg de ácido hipúrico (0.888 mmol) a 70°C. La solución se dejó enfriar a temperatura dentro de 30 minutos. La cristalización se produce a 40°C. La suspensión se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración. La torta del filtro se lavó 3 veces con 1 mL de acetonitrilo y después de esto se secaron durante 16 horas a 50°C y ca. vacío de 10 mbar.

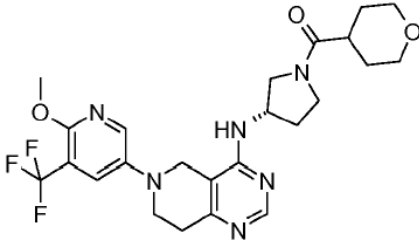
- 10 Lista de los picos más significativos del Patrón de Difracción en Polvo de rayos X de la sal de hipurato del Ejemplo 67 (Método X1):

2-Theta en grados	Intensidad en %
5.2	76
7.5	100
10.3	60
10.9	63
11.8	9
13.1	16
16.1	44
16.7	26
17.7	49
18.4	38
21.2	49
23.2	74

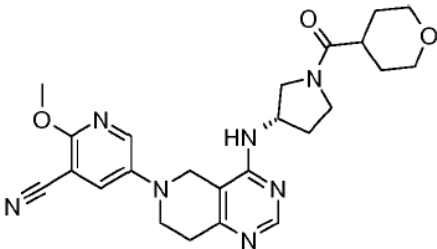
(continuación)

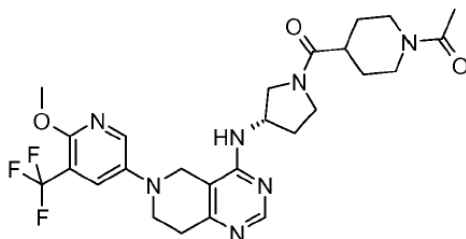
2-Theta en grados	Intensidad en %
24.2	67
26.2	28

Los Ejemplos 68-69 se prepararon usando procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 67 utilizando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 68		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.26	MS: [M+H] ⁺ 507.2
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa			
Preparado utilizando cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.48-1.67 (m, 4H) 1.88-2.35 (m, 2H) 2.59-2.87 (m, 3H) 3.26-4.03 (m, 15H) 4.56-4.83 (m, 1H) 6.82-6.92 (m, 1H, N-H) 7.86-7.90 (m, 1H) 8.26--8.32 (m, 1H) 8.37-8.42 (m, 1H)			

5

Ejemplo 69		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.06	MS: [M+H] ⁺ 464.2
Nombre: 2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-ilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo			
Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 25 y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo			
¹ H RMN (400 MHz, MeOH-d ₄ , 298K) δ ppm 1.59-1.86 (m, 4H) 2.07-2.47 (m, 2H) 2.75-2.98 (m, 3H) 3.44-4.13 (m, 15H) 4.64-5.24 (m, 1H, señal enmascarada por el pico del agua) 7.94-7.99 (m, 1H) 8.20-8.26 (m, 1H) 8.33-8.39 (m, 1H)			

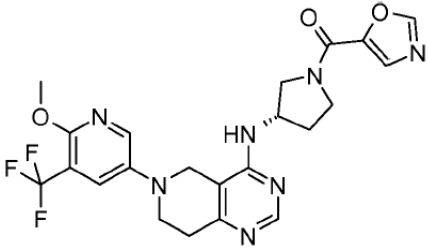


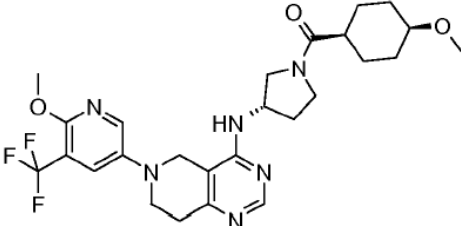
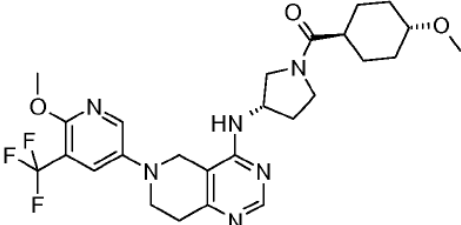
Ejemplo 70: 1-(4-((S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-il)-etanona

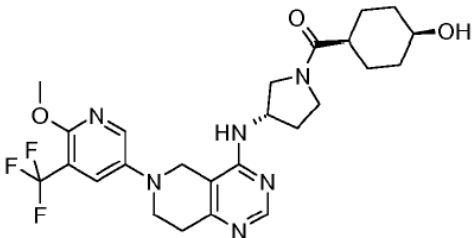
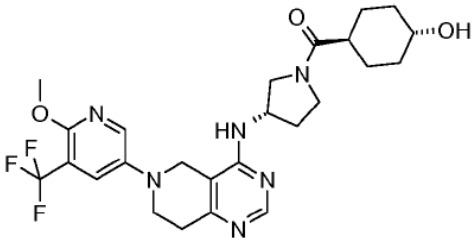
Se disolvió tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 24) (160 mg, 0.32 mmol) en CH₂Cl₂ (2.0 mL) y se agregó TFA (1.0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evaporó *in vacuo* para dar ditrifluoroacetato de [6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-((S)-pirrolidin-3-il-amina como una goma de color marrón (160 mg), la cual se utilizó sin purificación adicional. A ditrifluoroacetato de [6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-((S)-pirrolidin-3-il-amina (40 mg, 0.06 mmol) se agregó ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (12 mg, 0.07 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.05 mL, 0.26 mmol), CH₂Cl₂ (3.0 mL) y luego HBTU (29 mg, 0.08 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se sometió a partición entre CH₂Cl₂ (10 mL) y agua (5 mL). La fase orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se evaporó *in vacuo*. La purificación por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) y neutralización subsecuente de las fracciones combinadas por elución a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, luego con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron *in vacuo* para dar 1-(4-((S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-il)-etanona como un sólido de color amarillo pálido (19 mg, rendimiento del 50% para la segunda etapa) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1.20-1.70 (m, 4H) 1.79-2.35 (m, 5H) 2.53-2.85 (m, 4H) 3.04-3.14 (m, 1 H) 3.35-4.79 (m, 14H) 6.80-6.87 (m, 1 H, N-H) 7.87-7.91 (m, 1 H) 8.26-8.31 (m, 1 H) 8.35-8.41 (m, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=548.2, Tiempo de retención ⁽¹⁾= 1.22 min.

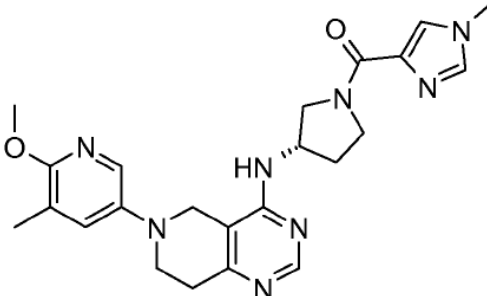
Los Ejemplos 71-80 se prepararon usando procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 70 utilizando materiales de partida apropiados

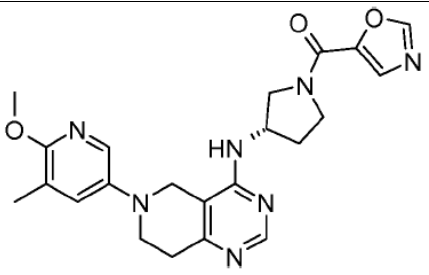
Ejemplo 71		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.40	MS: 535.3	[M+H] ⁺
Nombre: (2,2-Dimetil-tetrahidropiran-4-il)-((S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il)-metanona				
Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa				
Preparado utilizando ácido 2,2-dimetil-tetrahidropiran-4-carboxílico				
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.05-1.20 (m, 6H) 1.30-1.58 (m, 4H) 1.86-2.35 (m, 2H) 2.70-2.90 (m, 3H) 3.34-4.03 (m, 13H) 4.55-4.80 (m, 1H) 6.67-6.76 (m, 1H, N-H) 7.86-7.89 (m, 1H) 8.26-8.31 (m, 1H) 8.32-8.37 (m, 1H)				

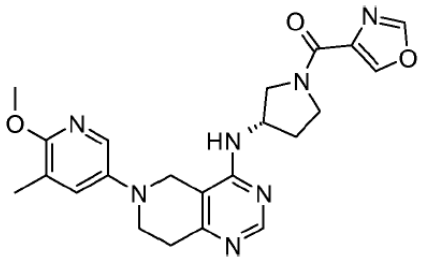
Ejemplo 72		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.22	MS: [M+H] ⁺ 490.1
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona			
Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa			
Preparado utilizando ácido oxazol-5-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.89-2.39 (m, 2H) 2.78-2.86 (m, 2H) 3.50-4.20 (m, 11H) 4.65-4.84 (m, 1H) 6.75-6.83 (m, 1H, N-H) 7.75-7.83 (m, 1H) 7.86-7.92 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.35-8.38 (m, 1H) 8.55-8.60 (m, 1H)			

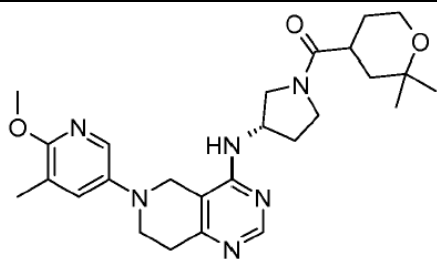
Ejemplo 73		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.38 (Isómero 1)	MS: [M+H] ⁺ 535.2 (Isómero 1)
Ejemplo 74		1.48 (Isómero 2)	535.2 (Isómero 2)
		Cis/trans no asignado	
Nombre: ((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)metanona			
((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)metanona			
Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa			
Preparado utilizando ácido 4-metoxi-ciclohexanocarboxílico (mezcla de cis/trans)			
¹ H RMN (Isómero 1 cis/trans no asignado) (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.04-1.47 (m, 4H) 1.64-2.45 (m, 7H) 2.77-2.86 (m, 2H) 3.00-3.77 (m, 10H) 3.87-4.03 (m, 5H) 4.53-4.80 (m, 1H) 6.67-6.78 (m, 1H, N-H) 7.85-7.91 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.33-8.38 (m, 1H)			
¹ H RMN (Isómero 2 cis/trans no asignado) (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.32-1.48 (m, 4H) 1.55-2.50 (m, 7H) 2.78-2.84 (m, 2H) 3.01-3.77 (m, 10H) 3.87-4.03 (m, 5H) 4.53-4.80 (m, 1H) 6.67-6.78 (m, 1H, N-H) 7.85-7.91 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.33-8.38 (m, 1H)			

Ejemplo 75		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.)	MS: [M+H] ⁺ 521.2 (Isómero 1) 521.2 (Isómero 2)
Ejemplo 76		1.18 (Isómero 1) 1.29 (Isómero 2) Cis/trans no asignado	
Nombre: ((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxyciclohexil)((<i>S</i>)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona			
((1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxyciclohexil)((<i>S</i>)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona			
Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa			
Preparado utilizando ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico (mezcla de cis/trans)			
¹ H RMN (Isómero 1 cis/trans no asignado) (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.06-1.44 (m, 4H) 1.57-2.86 (m, 9H) 3.01-3.76 (m, 7H) 3.88-4.03 (m, 5H) 4.50-4.78 (m, 2H) 6.68-6.78 (m, 1H, N-H) 7.86-7.91 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.33-8.39 (m, 1H)			
1 H NMR (Isómero 1 cis/trans no asignado) (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.28-1.52 (m, 4H) 1.59-2.85 (m, 9H) 3.03-3.83 (m, 8H) 3.88-4.03 (m, 5H) 4.55-4.79 (m, 1H) 6.68-6.77 (m, 1H, N-H) 7.85-7.91 (m, 1H) 8.26-8.32 (m, 1H) 8.33-8.39 (m, 1H)			

Ejemplo 77		Tiempo Retención⁽¹⁾ de MS: 449.2 (min.) 0.89	[M+H]⁺
Nombre:-(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 20 y ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico			
¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄, 298K) δ ppm 2.07-2.44 (m, 5H) 2.86-2.95 (m, 2H) 3.44-4.43 (m, 14H) 4.77-4.87 (m, 1H) 7.44-7.48 (m, 1H) 7.60-7.70 (m, 2H) 7.72-7.79 m, 1H) 8.32-8.41 (m, 1H)			

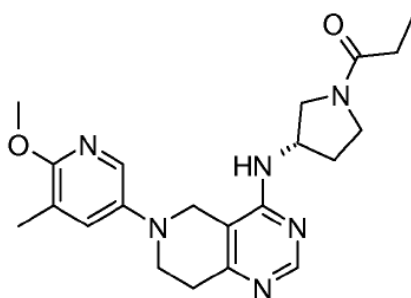
Ejemplo 78		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 0.99	MS: [M+H] ⁺ 436.2
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona			
Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 20 y ácido oxazol-5-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.95-2.35 (m, 5H) 2.74-2.83 (m, 2H) 3.35-4.20 (m, 11H) 4.62-4.83 (m, 1H) 6.73-6.81 (m, 1H) 7.44-7.49 (m, 1H) 7.75-7.85 (m, 2H) 8.33-8.38 (m, 1H) 8.54-8.59 (m, 1H)			

Ejemplo 79		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.01	MS: [M+H] ⁺ 436.2
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona			
Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 20 y ácido oxazol-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.93-2.35 (m, 5H) 2.75-2.82 (m, 2H) 3.38-4.27 (m, 11H) 4.61-4.78 (m, 1H) 6.74-6.80 (m, 1H) 7.45-7.49 (m, 1H) 7.78-7.84 (m, 1H) 8.32-8.37 (m, 1H) 8.47-8.53 (m, 1H) 8.61-8.66 (m, 1H)			

Ejemplo 80		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.18	MS: [M+H] ⁺ 481.3
-------------------	---	--	------------------------------

(continuación)

Nombre:	(2,2-Dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-metanona
Método de purificación:	Método A de HPLC en fase reversa
Preparado utilizando el intermediario 20 y ácido 2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carboxílico	
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm	1.05-1.22 (m, 6H) 1.30-1.58 (m, 4H) 1.90-2.29 (m, 5H) 2.75-2.85 (m, 3H) 3.35-3.77 (m, 7H) 3.82 (s, 3H) 3.87-3.97 (m, 3H) 4.54-4.79 (m, 1H) 6.66-6.75 (m, 1H) 7.47 (d, 1H) 7.81 (d, 1H) 8.35 (d, 1H)



5 **Ejemplo 81:** 1-{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona

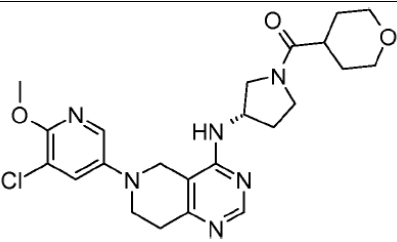
A una solución de tert-butil éster trifluoroacetato del ácido (S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (intermediario 20) (60 mg, 0.11 mmol) en CH₂Cl₂ (2.0 mL), se agregó TFA (2.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró *in vacuo* para dar

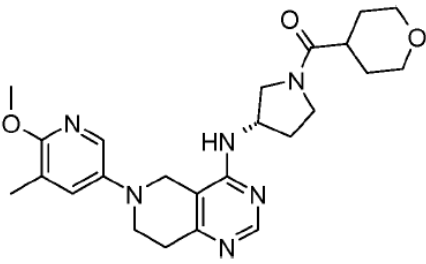
10 ditrifluoroacetato de [6-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-{(S)-pirrolidin-3-il)amina (60 mg). Se disolvió ditrifluoroacetato de [6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-{(S)-pirrolidin-3-il)amina (30 mg, 0.053 mmol) en CH₂Cl₂ (2.0 mL) y se agregó simultáneamente porción a porción con NaHCO₃(ac) saturado (2.0 mL) a una solución vigorosamente en agitación de cloruro de

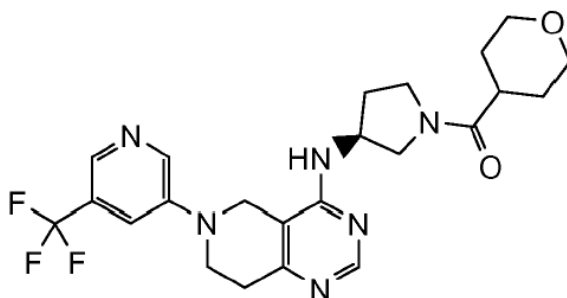
15 propionilo (7 mg, 0.07 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y NaHCO₃(ac) saturado (2.0 mL). La capa orgánica se separó por filtración a través de tubo de separación de fases y se concentró *in vacuo*. Purificación por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) y neutralización subsecuente de las fracciones combinadas por elución a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, luego con amoníaco 2 M en metanol. Las

20 fracciones básicas se concentraron *in vacuo* para dar 1-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona como un polvo incoloro (7 mg, rendimiento del 21%) ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄, 298K) δ ppm 1.20-1.28 (m, 3H) 2.04-2.44 (m, 7H) 2.88-2.94 (m, 2H) 3.48-4.04 (m, 11 H) 4.73-4.88 (m, 1 H) 7.44-7.48 (m, 1 H) 7.73-7.77 (m, 1 H) 8.34-8.38 (m, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=397.1, Tiempo de retención ⁽³⁾= 1.32 min.

25 Los Ejemplos 82-83 se prepararon usando procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 81 utilizando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 82		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.13	MS: [M+H] ⁺ 473.2
Nombre: {(S)-3-[6-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa			
Preparado utilizando el intermediario 21 y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo			
¹ H RMN (400 MHz, MeOH-d ₄ , 298K) δ ppm 1.58-1.87 (m, 4H) 2.04-2.45 (m, 2H) 2.73-2.96 (m, 3H) 3.39-4.14 (m, 15H) 4.71-4.90 (m, 1H) 7.67-7.74 (m, 1H) 7.88-7.93 (m, 1H) 8.34-8.39 (m, 1H)			

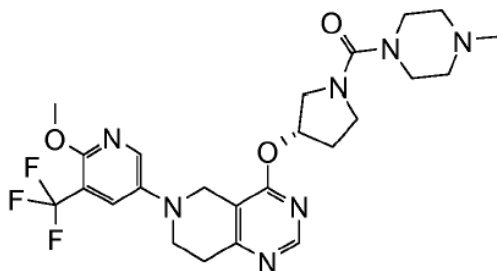
Ejemplo 83		Tiempo de Retención ⁽⁷⁾ (min.) 0.86	MS: [M+H] ⁺ 453.6
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa luego el Método C			
Preparado utilizando el intermediario 20 y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo			
¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₆ , 298K) δ ppm 1.57-1.88 (m, 4H) 2.04-2.45 (m, 5H) 2.73-2.96 (m, 3H) 3.37-4.12 (m, 15H) 4.73-4.88 (m, 1H) 7.45-7.48 (m, 1H) 7.73-7.77 (m, 1H) 8.36-8.39 (m, 1H)			



5 **Ejemplo 84:** (tetrahidro-piran-4-il)-{(S)-3-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il}-metanona

A 6-(5-(trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (intermediario 19) (59 mg) en acetonitrilo (1.0 mL) se agregó BOP (114 mg, 0.258 mmol) y DBU (0.060 mL, 0.398 mmol). La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 minuto y luego se agregó [(S)-3-Amino-pirrolidin-1-il-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

(intermediario 5) (79 mg, 0.398 mmol) en acetonitrilo (1.0 mL) y la mezcla se calentó a 85°C durante 25 horas. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* y se purificó por HPLC Gilson en fase reversa y neutralización subsecuente de las fracciones combinadas por elución a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, luego con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron *in vacuo* que dieron el compuesto crudo del título el cual se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel con EtOAc/MeOH 100/0 a 80/20 para dar (Tetrahidropiran-4-il)-{(S)-3-[6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]pirrolidin-1-il}-metanona (19 mg, rendimiento del 6%) como un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1.47-1.69 (m, 4H) 1.83-2.37 (m, 2H) 2.58-2.89 (m, 3H) 3.23-4.20 (m, 12H) 4.56-4.82 (m, 1 H) 6.75-6.89 (m, 1 H, N-H) 7.68-7.79 (m, 1 H) 8.28-8.42 (m, 2H) 8.74-8.83 (m, 1 H). LCMS: [M+H]⁺=477.6, Tiempo de retención ⁽⁷⁾= 0.84 min.

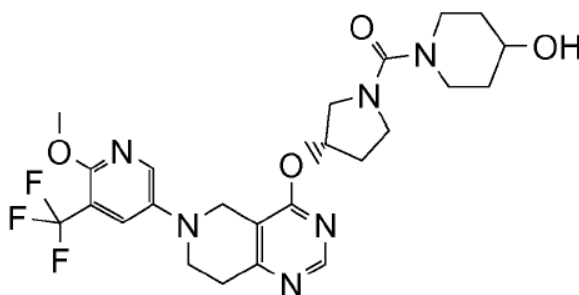


Ejemplo 85: {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

A una solución de 6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (preparada utilizando la etapa 1, **ejemplo 91** del intermediario 13) (23.0 mg, 0.058 mmol) y trietilamina (0.016 mL, 0.116 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se agregó cloruro de clorhidrato de cloruro de 4-metilpiperazin-1-carbonilo (11.6 mg, 0.058 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y se lavó con NaHCO₃(ac) saturado (2 mL). La capa orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se evaporó *in vacuo*. La purificación se realizó por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) y la neutralización subsecuente de las fracciones combinadas por elución a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, luego con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron *in vacuo* para dar {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (25 mg, rendimiento del 58%) como un polvo amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 298K) δ ppm 2.17-2.27 (m, 2H) 2.55 (s, 3H) 2.65-2.78 (m, 4H) 3.07 (t, 2H) 3.45-3.73 (m, 9H) 3.86-3.95 (m, 1 H) 4.02 (s, 3H) 4.13 (s, 2H) 5.66-5.73 (m, 1 H) 7.62 (d, 1 H) 8.06 (d, 1 H) 8.64 (s, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=522.3, Tiempo de Retención⁽¹⁾= 1.21 min.

Ejemplo 86 se preparó usando procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 85 utilizando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 86		Tiempo Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.71	MS: [M+H] ⁺ 509.2
Nombre: -{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-morpholin-4-il-metanona			
Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa			
Preparado utilizando cloruro de morfolino 4-carbonilo			
¹ H RMN (400 MHz, MeOH-d ₄ , 298K) δ ppm 2.21-2.31 (m, 2H) 3.03 (t, 2H) 3.23-3.42 (m, 4H) 3.48-3.81 (m, 9H) 3.82-3.88 (m, 1H) 3.99 (s, 3H) 4.17 (s, 2H) 5.72-5.77 (m, 1H) 7.79 (d, 1H) 8.13 (d, 1H) 8.59 (s, 1H)			



Ejemplo 87: (4-Hidroxi-piperidin-1-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona

- 5 A CH₂Cl₂ (5 mL) en un matraz de fondo redondo se agregó fosgeno (solución al 20% en tolueno, 0.20 mL, 0.379 mmol) y la solución resultante se enfrió a 5°C bajo atmósfera de argón. Se agregó una solución de 6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (preparada utilizando la etapa 1, **ejemplo 91** del intermediario 13) (50.0 mg, 0.126 mmol) y trietilamina (0.053 mL, 0.380 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación bajo atmósfera de argón durante 1 hora.
- 10 Se evaporó hasta sequedad burbujeando una corriente de argón en la mezcla para dar una goma de color marrón. Disuelto en CH₂Cl₂ (3 mL) para dar cloruro de (S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonilo como una solución en CH₂Cl₂. LCMS: 458.4 [M+1]⁺, Tiempo de Retención⁽⁷⁾ = 1.38 min. Esta solución se utiliza sin purificación adicional. 1.5 mL de esta solución se agregó a una solución de piperidin-4-ol (6.4 mg, 0.063 mmol) y trietilamina (0.053 mL, 0.380 mmol) en CH₂Cl₂ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 1 hora. Se agregó N,N-dimetilformamida (0.5 mL) y la agitación continuó durante 2 horas. Se diluyó con CH₂Cl₂ (2 mL) y se lavó con NaHCO₃(ac) saturado (2 mL). La capa orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se evaporó *in vacuo*. Purificación por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) y neutralización subsecuente de las fracciones combinadas por elución a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, luego con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron *in vacuo* para dar (4-hidroxi-piperidin-1-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona como un polvo de color amarillo pálido (22 mg, rendimiento del 64%). ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄, 298K) δ ppm 1.35-1.57 (m, 2H) 1.80-1.94 (m, 2H) 2.20-2.31 (m, 2H) 2.94-3.09 (m, 4H) 3.45-3.87 (m, 10H) 3.98 (s, 3H) 4.17 (s, 2H) 5.70-5.76 (m, 1H) 7.78 (d, 1H) 8.13 (d, 1H) 8.58 (s, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=523.2, Tiempo de retención⁽¹⁾ = 1.58 min.
- 25 El Ejemplo 88 se preparó usando procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 87 utilizando materiales de partida apropiados.

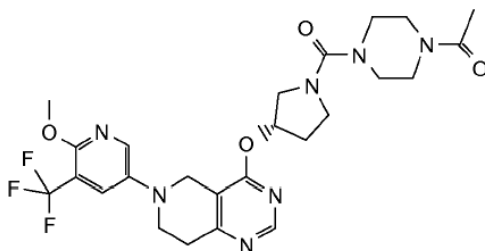
Ejemplo 88		Tiempo de Retención ⁽¹⁾ de (min.) 1.58	MS: [M+H] ⁺ 497.2
Nombre: (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido (S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico			

(continuación)

Método de purificación: Método A de HPLC en fase reversa

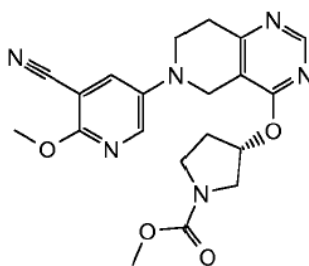
Preparado utilizando 2-metilamino-etanol

¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄, 298K) δ ppm 2.20-2.32 (m, 2H) 2.97 (s, 3H) 2.98-3.06 (t, 2H) 3.27-3.38 (m, 1H) 3.40-3.80 (m, 8H) 3.82-3.89 (m, 1H) 3.98 (s, 3H) 4.18 (s, 2H) 5.71-5.76 (m, 1H) 7.78 (d, 1H) 8.14 (d, 1H) 8.58 (s, 1H)



Ejemplo 89: 1-(4-((S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etanona

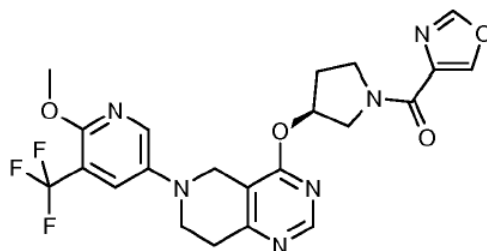
- 5 A una solución de 6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (preparado utilizando la etapa 1, **ejemplo 91** del intermediario 13) (25 mg, 0.063 mmol) y trietilamina (0.013 mL, 0.095 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se agregó yoduro de 3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-1-metil-3H-imidazol-3-ium (**Intermediario 6**) (15 mg, 0.063 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 18 horas. Se sometió a partición entre CH₂Cl₂ (10 mL) y NaHCO₃(ac.) saturado (2 mL) y la capa orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se evaporó *in vacuo*. Purificación por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) y neutralización subsecuente de las fracciones combinadas por elución a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, luego con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron *in vacuo* para dar 1-(4-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etanona como un polvo de color amarillo pálido (9 mg, rendimiento del 25%). ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄, 298K) δ ppm 2.14 (s, 3H) 2.24-2.33 (m, 2H) 3.04 (t, 2H) 3.25-3.91 (m, 13H) 3.99 (s, 3H) 4.18 (s, 2H) 5.74-5.78 (m, 1H) 7.79 (d, 1H) 8.14 (d, 1H) 8.60 (s, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=550.2, Tiempo de retención ⁽¹⁾= 1.58 min.



- 20 **Ejemplo 90:** metil éster del ácido (S)-3-[6-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

- 25 A una solución de 2-metoxi-5-[4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo (preparado utilizando el intermediario 11 y el método 1 b, etapa 2 del proceso, ejemplo 1) (25.0 mg, 0.071 mmol) y trietilamina (0.04 mL, 0.29 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se agregó carbonoclorhidrato de metilo (0.006 mL, 0.078 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con CH₂Cl₂ (2 mL) y se lavó con NaHCO₃(ac.) saturado (1 mL). La capa orgánica se filtró a través de un tubo de separación de fases y se evaporó *in vacuo*. La purificación se realizó por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) y la neutralización subsecuente de las fracciones combinadas por elución a través de un cartucho SCX-2 de Isolute®, eluyendo con metanol, después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas concentradas *in vacuo* dieron el metil éster del ácido (S)-3-[6-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (10 mg, rendimiento del 35%) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2.09-2.31 (m, 2H) 2.91 (t, 2H) 3.45-3.75

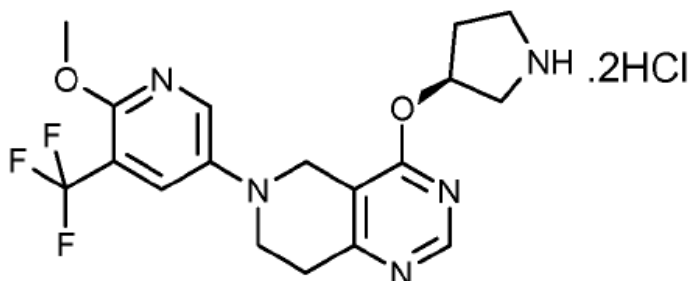
(m, 9H) 3.93 (s, 3H) 4.17 (s, 2H) 5.58-5.65 (m, 1H) 8.09 (d, 1H) 8.27 (d, 1H) 8.61 (s, 1 H) LCMS: [M+H]⁺=411.1, Tiempo de retención ⁽¹⁾= 1.58 min.



Ejemplo 91: {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il-oxazol-4-il-metanona

Etapa 2

A el ácido oxazol-4-carboxílico (27 mg, 0.24 mmol) y HBTU (89 mg, 0.24 mmol) en DMF (1 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (0.08 mL, 0.45 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se agregaron dihidrocloruro de 6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (100 mg, 0.214 mmol) y N,N-diisopropiletilamina adicional (0.08 mL, 0.45 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se purificó por HPLC Gilson en fase reversa (Método A) y neutralización subsecuente de las fracciones combinadas sobre PL-HCO₃ MP para dar {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il-oxazol-4-il-metanona como un sólido amarillo (38 mg, rendimiento del 36%) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2.11 - 2.39 (m, 2 H) 2.80 - 3.01 (m, 2 H) 3.22 - 4.29 (m, 11 H) 5.59 - 5.80 (m, 1 H) 7.72 - 7.94 (m, 1 H) 8.10 - 8.29 (m, 1 H) 8.41 - 8.55 (m, 1 H) 8.57 - 8.77 (m, 2 H) LCMS: [M+H]⁺=491.1, Tiempo de retención ⁽¹⁾= 1.69 min.

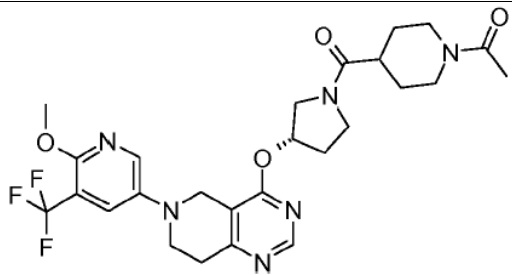


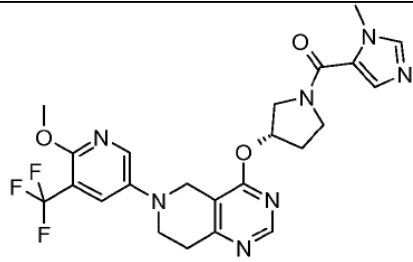
Dihidrocloruro de 6-(6-Metoxi 5-trifluorometil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina

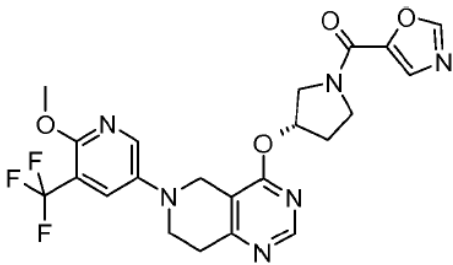
Etapa 1

A tert-butil éster del ácido (S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (1.0g, 1.69 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agregó HCl anhidro 2M en dietil éter (25.3 mL, 50.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con dietil éter para dar dihidrocloruro de 6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina como un sólido amarillo (1.01 g, rendimiento del 128%). [M+H]⁺=396.0, Tiempo de retención ⁽⁴⁾= 0.71 min. La base libre puede ser generada sometiendo a partición la sal de dihidrocloruro entre diclorometano y solución de hidróxido de sodio 1 N (ac), se separa la fase orgánica y se evapora *in vacuo*. [M+H]⁺=396.0, Tiempo de retención ⁽⁴⁾= 0.71 min.

El Ejemplo 92 se preparó usando procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 91 utilizando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 92		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.58	de MS: [M+H] ⁺ 549.2
Nombre: 1-(4-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-il)-etanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido 1-acetil-piperidin-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.21 -1.77 (m, 4 H) 1.92 -2.02 (m, 3 H) 2.08 -2.36 (m, 2 H) 2.42 -2.80 (m, 2 H) 2.88 -2.98 (m, 2H) 3.00 -3.18 (m, 1 H) 3.39 -4.24 (m, 13 H) 5.60 -5.74 (m, 1 H) 7.80 -7.87 (m, 1 H) 8.15 -8.22 (m, 1 H) 8.59 -8.65 (m, 1 H)			

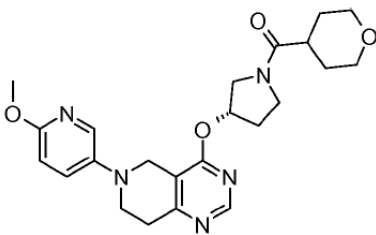
Ejemplo 93		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 1.37	de MS: [M+H] ⁺ 504.1
Nombre: ((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ pm 2.14 -2.38 (m, 2 H) 2.78 -3.08 (m, 2 H) 3.44 -4.04 (m, 12 H) 4.08 -4.27 (m, 2 H) 5.66 -5.73 (m, 1 H) 7.32 -7.57 (m, 1 H) 7.70 -7.97 (m, 2 H) 8.13 -8.28 (m, 1 H) 8.56 -8.69 (m, 1 H)			

Ejemplo 94		Tiempo Retención ⁽¹⁾ (min.) 0.95	de MS: [M+H] ⁺ 490.9
Nombre: ((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-oxazol-5-il-metanona			
Método de purificación: Método A en fase reversa			
Preparado utilizando ácido oxazol-5-carboxílico			

(continuación)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2.28 -2.43 (m, 2 H) 2.86 -3.00 (m, 2 H) 3.39 -4.27 (m, 11 H) 5.60 -5.85 (m, 1 H) 7.72 -7.91 (m, 2 H) 8.15 -8.30 (m, 1 H) 8.53 -8.68 (m, 2 H)

El Ejemplo 95 se preparó usando procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 1, método 1a usando materiales de partida apropiados de acuerdo con el Esquema 8.

Ejemplo 95	Estructura	Tiempo de Retención ⁽³⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1.39(	440.1
Nombre: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona			
Método de purificación: Cromatografía instantánea sobre sílica gel con CH ₂ Cl ₂ / MeOH			
Preparado utilizando yoduro de 1-bencil-1-metil-4-oxo-piperidinio (Ref: Tortolani, R.; Org. Lett., Vol. 1, No 8, 1999) y 2-metoxipiridina			
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.48-1.65 (m, 4H) 2.05-2.30 (m, 2H) 2.59-2.78 (m, 1H) 2.85-2.93 (m, 2H) 3.25-4.11 (m, 15H) 5.59-5.73 (m, 1H) 6.73-6.79 (m, 1H) 7.53-7.59 (m, 1H) 7.86-7.89 (m, 1H) 8.58-8.64 (m, 1H).			

5

10

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención pueden estar en unidad de dosificación de aproximadamente 1-2000 mg de ingredientes activo para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma que está siendo tratada. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

15

Las propiedades farmacéuticas citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre aproximadamente concentraciones de 10⁻³ molares y 10⁻⁹ molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

20

Evaluación biológica

25

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

Ensayos biológicos

1 Determinación de la inhibición de la isoforma PI3K alfa y PI3K delta enzimática

1.1 Prueba de la actividad de lípido quinasa

La eficacia de los compuestos de los ejemplos 1-117 como inhibidores de la PI3 quinasa se puede demostrar como sigue:

- 5 La reacción de la quinasa se lleva a cabo en un volumen final de 50 µl por pozo de un área media COSTAR, placa de 96 pozos. Las concentraciones finales de ATP y fosfatidil inositol en el ensayo son 5 µM y 6 µg/mL, respectivamente. La reacción se inició mediante la adición de PI3 quinasa, por ejemplo, PI3 quinasa δ.

p110δ. Los componentes del ensayo se agregan por pozo como sigue:
 - compuesto de prueba de 10 µl en DMSO al 5% por pozo en columnas 2-1.
- 10 • La actividad total se determina por la adición 10 µl de DMSO al 5% vol/vol en los primeros 4 pozos de la columna 1 y los últimos 4 pozos de la columna 12.

• El fondo se determina mediante la adición de compuesto de control de 10 µM a los últimos 4 pozos de la columna 1 y los primeros 4 pozos de la columna 12.

• La "mezcla de ensayo" de 2 mL se prepara por placa:
- 15 1.912 mL de regulador de ensayo HEPES

8.33 µl de reserva de 3 mM de ATP dando una concentración final de 5 µM por pozo

1 µl de [³³P]ATP en la fecha de la actividad dando 0.05 µCi por pozo

30 µl de reserva de PI 1 mg/mL dando una concentración final de 6 µg/mL por pozo

5 µl de MgCl₂ de reserva 1 M dando una concentración final de 1 µM por pozo
- 20 • Se agregan 20 µl de la mezcla de ensayo por pozo.

• Se preparan por placa 2 mL de la "mezcla de Enzima" (x* µl PI3 quinasa p110β en 2 mL de regulador de quinasa). La "mezcla de enzima" se mantiene en hielo durante la adición a las placas de ensayo.

• 20 µl "mezcla de enzimas" se agregan/pozo para iniciar la reacción.

• La placa se incuba entonces a temperatura ambiente durante 90 minutos.
- 25 • La reacción se termina mediante la adición de la suspensión de perlas de WGA-SPA 50 µl (Perlas de Ensayo de proximidad de Centelleo recubiertas con aglutinina de germen de trigo) por pozo.

• La placa de ensayo son selladas utilizando Topseal-S (sello de calor para microplacas de poliestireno, PerkinElmer LAS [Deutschland] GmbH, Rodgau, Alemania) y se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 60 minutos.
- 30 • La placa de ensayo se centrifuga luego a 1500 rpm durante 2 minutos utilizando la centrifuga de sobremesa Jouan (Jouan Inc., Nantes, Francia).

• La placa de ensayo es contada usando un Packard TopCount, cada pozo es contado durante 20 segundos.

* El volumen de la enzima es dependiente de la actividad enzimática del lote en uso.
- 35 En un ensayo más preferida, la reacción de la quinasa es realizada en un volumen final de 10 µl por pozo de un CORNING no enlazante de volumen bajo, placa negra de 384 pozos (Cat. No. #3676). Las concentraciones finales de ATP y el fosfatidil inositol (PI) en el ensayo son 1 µM y 10 µg / mL, respectivamente. La reacción se inicia por la adición de ATP.

Los componentes del ensayo se agregan por pozo como sigue:

Compuestos de prueba 50 nl en DMSO al 90% por pozo, en las columnas 1-20, 8 concentraciones (etapa de dilución en serie 1/3 y 1/3.33) en una sola.
- 40 • Control bajo: 50 nl de DMSO al 90% en la mitad los pozos de las columnas 23 a 24 (0.45% al final).

- Control alto: 50 nl del compuesto de referencia (por ejemplo compuesto del Ejemplo 7 en WO 2006/122806) en la otra mitad de las columnas 23-24 (2.5 μ M al final).
 - Estándar: 50 nl de compuestos de referencia diluidos como se acaba de mencionar como los compuestos de prueba en las columnas 21-22.
- 5 • Son preparados 20 mL de “regulador” para ensayo:
- 200 μ l de TRIS HCl 1M pH7.5 (10 μ M al final)
- 60 μ l de MgCl₂ 1 M (3 mM al final)
- 500 μ l de NaCl 2M (50 μ M al final)
- 100 μ l de CHAPS al 10% (0.05% μ M al final)
- 10 200 μ l de DTT 100mM (1 μ M al final)
- 18.94 μ L de agua nanopura
- Son preparados para ensayo “PI” 10 μ L:
- 200 μ l de I-alfa-Fosfatidilinositol 1 mg/mL (Hígado Bovino, Lípidos Avanti Polar Cat. No. 840042C MW=909.12) preparado en OctilGlucósido al 3% (10 μ g/mL al final)
- 15 9.8 mL de “regulador”
- Son preparados para ensayo “ATP” 10 mL:
- 6.7 μ l de reserve 3 mM de ATP que dan una concentración final de 1 μ M por pozo 10 mL de “regulador”
- 2.5 mL de cada constructo de PI3K es preparado para ensayo en “PI” con la siguiente concentración final:
- 10 nM PI3K alfa EMV B1075
- 20 25 nM beta EMV BV949
- 10 nM delta EMV BV1060
- 150 nM gamma EMV BV950
- Se agregan por pozo 5 μ l de “PI/PI3K”.
- Para iniciar la reacción se agregan por pozo “ATP” 5 μ l.
- 25 • Las placas son entonces incubadas a temperatura ambiente durante 60 minutos (alfa, beta, delta) o 120 minutos (gamma).
- La reacción es terminada por la adición de de Quinasa-Glo 10 μ l (Promega Cat. No. #6714).
- Las placas de ensayo son leídas después de 10 minutos en un lector Synergy 2 (BioTek, Vermont USA) con un tiempo de integración de 100 milisegundos y la sensibilidad establecida a 191.
- 30 • Salida: El control alto es de alrededor de 60'000 conteos y el control bajo es de 30'000 o inferior
- Este ensayo de luminiscencia da una relación de Z' útil entre 0.4 y 0.7
- El valor de Z' es una medida universal de la robustez de un ensayo. Un Z' entre 0.5 y 1.0 es considerado un excelente ensayo.
- Para este ensayo, los constructos de PI3K mencionados se preparan como sigue:
- 35 1.2 Generación de constructos de genes
- Dos constructos diferentes, BV 1052 y BV 1075, son utilizados para generar las proteínas PI3 Quinasa α para selección de compuestos.

Etiqueta His con terminal del enlazante p110a(D20aa)-C de PI3K α BV-1052 p85(iSH2)-Gly

Los productos PCR para el dominio inter SH2 (iSH2) de la subunidad p85 y para la subunidad p110-a (con una eliminación de los primeros 20 aminoácidos) son generados y fusionados por superposición por PCR. El producto ISH2 PCR se genera a partir de una primera cadena de ADNc utilizando inicialmente cebadores gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) y gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTC AAT-3') (SEQ ID NO: 2).

Subsecuentemente, en una reacción de PCR secundaria son agregados sitios y enlazantes AttB1 de recombinación Gateway (Invitrogen AG, Basilea, Suiza) en el extremo 5' y en el extremo 3' del fragmento p85 iSH2 respectivamente, utilizando cebadores

gwG130-p03 (5'- GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATAT-
GCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT -3') (SEQ ID NO: 3) v

gwG152-p04 (5'-TACCATAATTCCACCACCACCACCGAAATTCCTGGTTT-
AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 4).

El fragmento p110-a también se genera a partir de una primera cadena de ADNc, usando inicialmente cebadores gwG152-p01 (5'- CTAGTGAATGTTTACTACCAATGG-3') (SEQ ID NO: 5) y gwG152-p02 (5'- GTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT -3') (SEQ ID NO: 6).

En una reacción de PCR subsecuente, son agregadas las secuencias enlazadoras y una etiqueta de Histidina en el extremo 5' y extremo 3' del fragmento de p110-a respectivamente, utilizando cebadores

gw152-p03 (5'-GGGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGGAATTATGGTAC-TAGTGGAATGTTTACTACC-AAATGGA-3') (SEQ ID NO: 7) v

gwG152-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCGTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT-3') (SEQ ID NO: 8).

La proteína de fusión p85-iSH2/p110-a es ensamblada en una tercera reacción de PCR por los enlazadores de superposición en el extremo 3' del fragmento de iSH2 y el extremo 5' del fragmento P110-a, usando el cebador gwG130-p03 mencionado anteriormente y un cebador que contiene una etiqueta de histidina superpuesta y las secuencias de recombinación AttB2

(5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGTGATGGTGATGGTGAT-GTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 9).

Este producto final es recombinado en una reacción OR (Invitrogen) en el vector donador pDONR201 para generar el clon de entrada ORF318. Este clon es verificado por secuenciamiento y usado en una reacción LR Gateway para transferir el inserto en el vector adaptado pBlueBac4.5 Gateway (Invitrogen) para la generación del vector de expresión de baculovirus LR410.

Etiqueta His con terminal del enlazante p110a(D20aa)-C de PI3K α BV-1075 p85(iSH2)-12 XGly

El constructo para el Baculovirus BV-1075 es generado por una ligación de tres partes compuesto por un fragmento de p85 y un fragmento P110-a clonado en el vector pBlueBac4.5. El fragmento de p85 se deriva a partir del plásmido p1661-2 digerido con Nhe/SPE. El fragmento P110-a derivado de LR410 (véase más arriba) como un fragmento SpeI/HindIII. El vector de clonación pBlueBac4.5 (Invitrogen) se digirió con el Nhe/HindIII. Esto dio como resultado el constructo PED 153.8

El componente p85 (iSH2) es generado por PCR utilizando ORF 318 (descrito más arriba) como una plantilla y un cebador de avance KAC1028 (5'- GCTAGCATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAATATACC) (SEQ ID NO: 10) y dos cebadores reversos.

KAC1029 (5'- GCCTCCACCACCTCCGCCTGGTTTAATGCTGTTTCATACGTTTGTC) (SEQ ID NO: 11) y

KAC1039 (5'-TACTAGTCCGCCTCCACCACCTCCGCCTCCACCACCTCCGCC) (SEO ID NO: 12).

Los dos cebadores reversos se superponen e incorporan el enlazador 12x Gly y la secuencia terminal N en el gen p110a en el sitio SpeI. El enlazador 12x Gly reemplaza el enlazador en el constructo BV1052. El fragmento de PCR fue clonado en pCR2.1 TOPO (Invitrogen). De los clones resultantes, se determina que el p1661-2 es correcto. El plásmido es digerido con Nhe y SpeI y el fragmento resultante es aislado en gel y purificado para subclonación.

El fragmento de clonación p110a es generado por digestión enzimática del clon LR410 (véase más arriba) con Spe I y HindIII. El sitio SpeI es la región de codificación del gen p110a. El fragmento resultante es aislado en gel y purificado por subclonación. El vector de clonación, pBlueBac4.5 (Invitrogen) es preparado por digestión enzimática con el Nhe y HindIII. El vector de corte es purificado con una columna Qiagen (Quiagen N.V, Venlo, Países Bajos) y luego desfosforilado con Fosfatasa alcalina de Intestino de Ternera (CIP) (New England BioLabs, Ipswich, MA) Después de terminar la reacción con CIP el vector de corte es purificado de nuevo en columna para generar el vector final. Es llevada a cabo una ligación en tres partes utilizando ligasa Roche Rapid y las especificaciones del proveedor.

Etiqueta His con terminal del enlazante p110b(longitud total)-C dePI3K β BV-949 p85(iSH2)-Gly

- 10 Los productos PCR para el dominio inter SH2 (iSH2) de las subunidades p85 para la subunidad p110-b de longitud completa son generados y fusionados por superposición por PCR.

- 15 El producto iSH2 PCR es generado a partir de una primera cadena de ADNc inicialmente utilizando los cebadores gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) y gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). Subsecuentemente, en una reacción de PCR secundaria se agregaron secuencias de sitios y enlazantes AttB1 de recombinación Gateway (Invitrogen) en el extremo 5' y en el extremo 3' del fragmento p85 iSH2 respectivamente, utilizando cebadores

gwG130-p03 (5'- GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATA-TACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT -3') (SEQ ID NO: 3) y

- 20 gwG130-p05 (5'-ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCCTGTTTAAT-GCTGTTTCATACGTTTGTGTC-3') (SEQ ID NO: 13).

El fragmento p110-b es también generado a partir de una primera cadena de ADNc inicialmente utilizando cebadores gwG130-p04 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTTCAGTTTCATAATGCC-TCCTGCT-3') (SEQ ID NO: 4)

el cual contiene las secuencias enlazadoras y el extremo 5' de p110-b y

- 25 gwG130-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCAGATCTGTAGTCTTT-CCGAAGTGTGTG -3') (SEQ ID NO: 14)

el cual contiene las secuencias del extremo 3' del p110-b fusionado a una etiqueta de Histidina.

- 30 La proteína de fusión p85-iSH2/p110-b es ensamblada superponiendo por PCR una reacción de los enlazantes en el extremo 3' del fragmento iSH2 y el extremo 5' del fragmento p110-b, utilizando el cebador gwG130-p03 mencionado anteriormente y un cebador que contiene una etiqueta de Histidina superpuesta y las secuencias de recombinación de AttB2 (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 15).

- 35 Este producto final es recombinado en una reacción OR Gateway (Invitrogen) en el vector donante pDONR201 para generar el clon de entrada ORF253. Este clon es verificado por secuenciamiento y utilizado en una reacción LR Gateway para transferir el inserto en el vector adaptado pBlueBac4.5 (Invitrogen) Gateway (Invitrogen) para generación del vector de expresión de baculovirus LR280.

Etiqueta His con terminal del enlazante p110d(longitud total) de PI3K δ BV-1060 p85(iSH2)-Gly

Productos de PCR para el dominio inter SH2 (iSH2) de la subunidad p85 y para la subunidad p110 δ de longitud completa son generados y fusionados por superposición por PCR.

- 40 El producto de PCR iSH2 es generado a partir de la primera cadena de ADNc utilizando inicialmente los cebadores gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGAT-AGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) y gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). Subsecuentemente, en una reacción de PCR secundaria se agregaron secuencias de sitios y enlazantes AttB1 de recombinación Gateway (Invitrogen) en el extremo 5' y en el extremo 3' del fragmento p85 iSH2 respectivamente, utilizando cebadores

- 45 gwG130-p03 (5'- GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACAT-ATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT -3') (SEQ ID NO: 3) y

gwG154-p04 (5'- TCCTCCTCCTCCTCCTCCTGTTTAATGCTGTTTCATACGTTTGTGTC -3') (SEQ ID NO: 16).

El fragmento p110-b es también generado a partir de una primera cadena de ADNc inicialmente utilizando cebadores gwG154-p01 (5'- ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCCAT -3') (SEQ ID NO: 17) y gwG154-p02 (5'- CTACTG-CCTGTTGTCTTTGGACACGT -3') (SEQ ID NO: 18).

En una reacción de PCR subsecuente, son agregadas las secuencias enlazadoras y una etiqueta de Histidina en el extremo 5' y extremo 3' del fragmento de p110-d respectivamente, utilizando cebadores

gw154-p03 (5'- ATTAACCCAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGACCCCCCTGGGGTGGAC-TGCCCCATGGA -3') (SEQ ID NO: 19) y gwG154-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGAT-GGTGATGTGCT-CCCTGCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT -3') (SEQ ID NO: 20).

La proteína de fusión p85-iSH2/p110-d es ensamblada en una tercera reacción de PCR superponiendo enlazantes en el extremo 3' del fragmento iSH2 y el extremo 5' del fragmento p110-d, utilizando el cebador gwG130-p03 mencionado anteriormente y un cebador que contiene una etiqueta de Histidina superpuesta y las secuencias de recombinación de AttB2 Gateway (Invitrogen) (5'-GGGACCACTTTGTA-CAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 21).

Este producto final es recombinado en una reacción OR Gateway (Invitrogen) en el vector donador pDONR201 para generar el clon de entrada ORF319. Este clon es verificado por secuenciamiento y usado en una reacción LR Gateway para transferir el inserto en el vector adaptado pBlueBac4.5 Gateway (Invitrogen) para la generación del vector de expresión de baculovirus LR415.

Etiqueta His con terminal p110a(D144aa) de PI3Ky BV-950

Este constructo es obtenido del laboratorio de Roger Williams, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK (November, 2003). Descripción del constructo en: Pacold M. E. et al. (2000) Cell 103, 931-943.

1.3 Expresión y purificación de proteínas

Métodos para generar baculovirus recombinante y la proteína de las isoformas de PI3K:

Los plásmidos pBlue-Bac4.5 (para las isoformas a, b, y d) o pVL1393 (para g) que contienen los diferentes genes PI3 quinasa son cotransfectadas con ADN genómico BaculoGold WT (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) usando métodos recomendados por el proveedor. Subsecuentemente, el baculovirus recombinante obtenido a partir de la transfección es purificado en placa en células de insecto Sf9 para producir varios aislados que expresan la proteína recombinante. Los clones positivos se seleccionan por el anticuerpo anti-HIS o anti-isoforma western. Para las isoformas PI3K alfa y delta, una purificación en placa secundaria se realiza en las reservas de virus clonales de PI3K. Se realiza la amplificación de todos los aislamientos de baculovirus a baja multiplicidad de infección (moi) para generar reserva de paso inferior de alta titulación, para la producción de proteína. Los baculovirus son designados BV1052 (α) y BV1075 (α), BV949 (β), BV1060 (δ) y BV950 (γ).

La producción de proteínas involucra infección (paso 3 o inferior) de células Tn5 suspendidas (*Trichoplusia ni*) o TiniPro (Expression Systems, LLC, Woodland, CA, USA) en medios libres de proteínas a una moi de 2-10 durante 39-48 horas en matraces Erlenmeyer de vidrio de 2 l (110 rpm) o biorreactores de onda (22-25 rpm). Inicialmente, se siembran biorreactores de onda de volumen de trabajo de 10 l a una densidad de 3×10^5 células/ml a capacidad media (5L). El reactor se hace oscilar a 15 rpm durante la fase de crecimiento de las células durante 72 horas, suplementado con oxígeno al 5% mezclado con aire (0.2 l por minuto). Inmediatamente antes de la infección, los cultivos del reactor de onda son analizados para la densidad, viabilidad y se diluyeron a aproximadamente 1.5×10^6 cell/mL. Se agregan 100-500 mL del virus de paso inferior de alta titulación, después de 2-4 horas de cultivo adicional. El oxígeno se incrementó a 35% para el período de infección 39-48 horas y las rpm de la oscilación de la plataforma se incrementaron a 25. Durante la infección, las células son monitoreadas por analizador de viabilidad Vicell (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA) bioprocesos para la viabilidad, diámetro y densidad. Las lecturas del Bioanalizador Nova (NOVA Biomedical Corp., Waltham, MA, USA) de diversos parámetros y metabolitos (pH, saturación de O₂, glucosa, etc.) son tomados cada 12-18 horas hasta la cosecha. Las células del biorreactor de onda se recogen dentro de las 40 horas después de la infección. Las células son recogidas por centrifugación (4 grados C a 1500 rpm), y subsecuentemente mantenidas en hielo durante el agrupamiento de las pellas para lisis y purificación. Se hacen reservas de pellas con pequeñas cantidades de medio no suplementado de Grace frío (sin inhibidores de la proteasa).

Protocolo de purificación de PI3K alfa para HTS (BV1052)

La PI3K alfa se purifica en tres etapas cromatográficas: cromatografía de afinidad de metal inmovilizado sobre una resina Sefarosa Ni (GE Healthcare, perteneciente a General Electric Company, Fairfield, CT, EE.UU.), filtración en gel utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), y finalmente una etapa de intercambio catiónico en una columna de SP-XL (GE Healthcare).

Todos los reguladores son enfriados a 4°C y la lisis es llevada a cabo con enfriamiento sobre hielo. El fraccionamiento por columna es ejecutado rápidamente a temperatura ambiente.

5 Típicamente las células de insectos congelados son lisadas en un regulador de lisis hipertónica y aplicadas a una columna de IMAC preparada. La resina es lavada con 3-5 volúmenes de columna de regulador de lisis, seguido de 3-5 volúmenes de columna de regulador de lavado que contiene imidazol 45 mM, y la proteína objetivo es entonces eluida con un regulador que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones son analizadas por geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo son agrupadas y aplicadas a una columna preparada de GFC. Las fracciones de la columna de GFC son analizadas por geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo son reunidas. El conjunto de la columna de GFC es diluida en un regulador de baja salinidad y se aplica a una columna de SP-XL preparada. La columna es lavada con regulador de baja salinidad hasta que se consigue una absorbancia de la línea base A280 estable, y se eluye usando un gradiente de 20 volúmenes de columna desde 0 NaCl mM hasta NaCl 500 mM. Una vez más, las fracciones de la columna de SP-XL son analizadas por geles SDS-PAGE con teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo se agrupan. El conjunto final es dializado en un regulador de almacenamiento que contiene glicerol al 50% y almacenado a -20°C. El conjunto final es ensayado para la actividad en un ensayo de fosfoinositol quinasa.

Protocolo de purificación de PI3K beta para HTS (BV949)

20 La PI3K beta es purificada en dos etapas cromatográficas: cromatografía de afinidad de metal inmovilizado sobre una resina Sefarosa Ni (GE Healthcare), y filtración en gel (GFC) utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Todos los reguladores son enfriados a 4°C y la lisis es llevada a cabo con enfriamiento sobre hielo. El fraccionamiento por columna es ejecutado rápidamente a temperatura ambiente.

25 Típicamente las células de insectos congelados son lisadas en un regulador de lisis hipertónica y aplicadas a una columna de IMAC preparada. La resina es lavada con 3-5 volúmenes de columna de regulador de lisis, seguido de 3-5 volúmenes de columna de regulador de lavado que contiene imidazol 45 mM, y la proteína objetivo es entonces eluida con un regulador que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones son analizadas por geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo son agrupadas y aplicadas a una columna preparada de GFC. Las fracciones de la columna de GFC son analizadas por geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo son reunidas. El conjunto final es dializado en un regulador de almacenamiento que contiene glicerol al 50% y almacenado a -20°C. El conjunto final es ensayado para la actividad en un ensayo de fosfoinositol quinasa.

Protocolo de purificación de PI3K gamma para HTS (BV950)

35 La PI3K gamma es purificada en dos etapas cromatográficas: cromatografía de afinidad de metal inmovilizado sobre una resina Sefarosa Ni (GE Healthcare), y filtración en gel (GFC) utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Todos los reguladores son enfriados a 4°C y la lisis es llevada a cabo con enfriamiento sobre hielo. El fraccionamiento por columna es ejecutado rápidamente a temperatura ambiente. Típicamente las células de insectos congelados son lisadas en un regulador de lisis hipertónica y aplicadas a una columna de IMAC preparada. La resina es lavada con 3-5 volúmenes de columna de regulador de lisis, seguido de 3-5 volúmenes de columna de regulador de lavado que contiene imidazol 45 mM, y la proteína objetivo es entonces eluida con un regulador que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones son analizadas por geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo son agrupadas y aplicadas a una columna preparada de GFC. Las fracciones de la columna de GFC son analizadas por geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo son reunidas. El conjunto final es dializado en un regulador de almacenamiento que contiene glicerol al 50% y almacenado a -20°C. El conjunto final es ensayado para la actividad en un ensayo de fosfoinositol quinasa.

45 Protocolo de purificación de PI3K delta para HTS (BV1060)

La PI3K delta es purificada en tres etapas cromatográficas: cromatografía de afinidad de metal inmovilizado sobre una resina Sefarosa Ni (GE Healthcare), y filtración en gel utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), y finalmente una etapa de intercambio de aniones en una columna de Q-HP (GE Healthcare). Todos los reguladores son enfriados a 4°C y la lisis es llevada a cabo con enfriamiento sobre hielo. El fraccionamiento por columna es ejecutado rápidamente a temperatura ambiente. Típicamente las células de insectos congelados son lisadas en un regulador de lisis hipertónica y aplicadas a una columna de IMAC preparada. La resina es lavada con 3-5 volúmenes de columna de regulador de lisis, seguido de 3-5 volúmenes de columna de regulador de lavado que contiene imidazol 45 mM, y la proteína objetivo es entonces eluida con un regulador que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones son analizadas por geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo son agrupadas y aplicadas a una columna preparada de GFC. Las fracciones de la columna de GFC son analizadas por geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo son agrupadas. El conjunto de la columna de GFC es diluida en un regulador de baja salinidad y aplicada a

una columna de Q-HP preparada. La columna es lavada con regulador de baja salinidad hasta que se consigue una absorbancia de línea de base A280 estable, y eluida usando un gradiente de 20 volúmenes de columna desde 0 NaCl mM hasta NaCl 500 mM. Una vez más, las fracciones de la columna de Q-HP son analizadas por geles de SDS-PAGE teñidos de Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo son agrupadas. El conjunto final es dializado en un regulador de almacenamiento que contiene glicerol al 50% y almacenado a -20°C. El conjunto final es ensayado para la actividad en un ensayo de fosfoinositol quinasa.

El IC₅₀ es determinado por una rutina de ajuste de curvas de cuatro parámetros que viene junto con "ajuste de Excel". Una ecuación logística de cuatro parámetros se utiliza para calcular los valores de IC₅₀ (IDBS XLfit) del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 8 concentraciones (usualmente 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.030, 0.010 y 0.003 µM). Alternativamente, los valores de IC₅₀ son calculados usando el idbsXLfit model 204, el cual es un modelo logístico de 4 parámetros.

Aun alternativamente, para un ensayo de disminución de ATP, los compuestos de la fórmula I a ser probada son disueltos en DMSO y distribuidos directamente en una placa blanca de 384 pozos a 0.5 µl por pozo. Para iniciar la reacción, se agregan 10 µl de PI3 quinasa 10 nM y 1-alfa-fosfatidilinositol 5 µg/mL (PI) a cada pozo seguido por 10 µl de ATP 2 µM. La reacción se lleva a cabo hasta que se disminuye aproximadamente el 50% del ATP, y luego es detenido mediante la adición de 20 mL de solución de quinasa-Glo (Promega Corp., Madison, WI, USA). La reacción detenida se incuba durante 5 minutos y se detecta entonces el ATP restante a través de la luminiscencia. Se determinan entonces los valores de IC₅₀.

Algunos de los compuestos de los ejemplos 1-49 y 51-95 muestran un cierto nivel de selectividad contra los diferentes parálogos PI3K α , β , γ y δ .

Adecuadamente, los compuestos de los ejemplos 1-49 y 51-95 muestran un cierto nivel de selectividad para la isoforma PI3K δ , por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* contra los diferentes parálogos PI3K α y β .

El rango de actividad, expresada como IC₅₀, en estos ensayos, está preferiblemente entre 1 nM y 5000 nM, más preferiblemente entre 1 nM y aproximadamente 1000 nM.

2. Ensayos celulares

2.1 Fosforilación en células de Ratón de 1 Akt 1/2 (S473) mediada por Fosfoinositida-3 quinasa (PI3K)

Células de Rata de 1 que sobreexpresan de forma estable una forma miristoilada de la subunidad catalítica de fosfoinositida-3-quinasa (PI3K) alfa, beta o delta humano se sembraron en placas de 384 pozos a una densidad de 7500 (PI3K alfa), 6200 (PI3K beta), o 4000 (PI3K delta) células en el medio de crecimiento completo de 30 µl (Medio de Eagle modificado de Dulbecco (alta glucosa en DMEM) suplementado con suero fetal bovino al 10% (v/v), aminoácido no esenciales de MEM al 10% (v/v), HEPES 10mM, L-glutamina 2mM, puromicina 10 µg/mL y Penicilina/Estreptomicina 1% (v/v)) y se incubaron a 37°C/CO₂ al 5%/humedad del 95% durante 24 horas. Los compuestos se diluyeron en placas de compuestos de 384 pozos para obtener diluciones seriales de 8 puntos para compuestos de 40 pruebas en DMSO al 90%, así como 4 compuestos de referencia, más 16 controles altos y 16 (inhibido) controles bajos. Se prepararon placas de predilución mediante 250 nl de pipeteo dispersante de soluciones de compuestos en placas de polipropileno de 384 pozos usando un dispensador de nanolitros de Hummingwell. Los compuestos fueron prediluidos por la adición del medio de crecimiento completo de 49.75 µl. 10 µl de solución del compuesto prediluido se transfirieron a la placa de células usando una pipeta de 384 pozos, dando como resultado una concentración final de DMSO de 0.11%. Las células se incubaron durante 1 hora a 37°C/CO₂ al 5%/humedad del 95%. El sobrenadante se eliminó, las células se lisaron en 20 µl de regulador de lisis para detección de AlphaScreen® SureFire®. Para la detección de p-AKT(Ser473), se utiliza el Kit de ensayo p-Akt 1/2 (Ser473) de SureFire® (PerkinElmer, EE.UU). Para la detección 5 µl del lisado de células se transfirió a Proxiplacas de bajo volumen de 384 pozos utilizando una pipeta de 384 pozos. La adición de reactivos AlphaScreen® SureFire® se realizó de acuerdo con el protocolo del fabricante. En primer lugar, se agregó 5 µl del regulador de reacción más la mezcla del regulador de activación que contiene perlas aceptoras AlphaScreen®, la placa se selló, y se incubó en un agitador de placas durante 2 horas a temperatura ambiente. En segundo lugar, se agregó 2 µl del regulador de dilución que contiene perlas donantes AlphaScreen®, y la placa se incubó en un agitador de placas como más arriba durante 2 horas adicionales. La placa se leyó en un lector de placas compatible de AlphaScreen®, utilizando los parámetros estándar AlphaScreen®.

2.2 Determinación de la activación de células B de murina

La PI3K δ ha sido reconocida para modular la función de células B, cuando las células son estimuladas a través del receptor de células B (BCR) (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002). Para la evaluación de la propiedad inhibidora de los compuestos sobre la activación de células B, la superregulación de los marcadores de activación CD86 y CD69 en células B de murina derivadas de anticuerpo de bazo de ratón es medida después de la estimulación con anti-IgM. El CD69 es un marcador de activación bien conocido para las células B y T (Sancho et al.

Trends Immunol. 26:136 (2005). El CD86 (también conocido como B7-2) se expresa principalmente en células que presentan antígeno, incluyendo las células B. Las células B en reposo expresan CD86 en niveles bajos, pero se sobrerregulan después de la estimulación de por ejemplo el receptor de BCR o IL-4. El CD86 en una célula B interactúa con CD28 en las células T. Esta interacción es requerida para la activación óptima de células T y para la generación de una respuesta óptima de IgG1 (Carreno et al. Annu Rev Immunol. 20:29 (2002)).

Se recogieron bazo de ratones Balb/c, se aislaron los esplenocitos y se lavaron dos veces con RPMI que contiene suero bovino fetal al 10% (FBS), HEPES 10 mM, penicilina/estreptomicina 100 unidades/mL. RPMI suplementado de esta es denominado subsecuentemente como medio. Las células se ajustaron a 2.5×10^6 células/mL en medio y se agregaron suspensión de células 200 μ l (5×10^6 células) a los pozos apropiados de placas de 96 pozos.

Luego las células se estimularon mediante la adición de 50 μ l de antiIgM mAb en medio (concentración final: 30 μ g/mL). Después de la incubación durante 24 horas a 37°C, las células se tiñeron con los siguientes cócteles de anticuerpos: anti-ratón CD86-FITC, anti-ratón CD69-PerCP-Cy5.5, anti-ratón CD19-PerCP para la evaluación de células B, y anti-ratón CD3-FITC, anti-ratón CD69-PE para la evaluación de las células T (2 μ l de cada anticuerpo/pozo). Después de una hora a temperatura ambiente (TA) en la oscuridad, las células se transfirieron a placas de 96 pozos profundos. Las células se lavaron una vez con PBS 1 mL que contiene FBS al 2% y después de la resuspensión en 200 μ l las muestras se analizaron en un citómetro de flujo FACS Calibur. Los linfocitos fueron incorporados en el gráfico de puntos de FSC/SSC de acuerdo con el tamaño y la granularidad y analizados adicionalmente para la expresión de CD19, CD3 y marcadores de activación (CD86, CD69). Los datos se calcularon a partir de transferencias de puntos como porcentaje de células teñidas positivamente para los marcadores de activación dentro de la población CD19+ o CD3+ utilizando el software BD CellQuest.

Para la evaluación de la propiedad inhibidora de los compuestos, los compuestos primero se disolvieron y diluyeron en DMSO seguido por una dilución 1:50 en medio. Se aislaron esplenocitos de ratones Balb/c, resuspendidos y transferidos a placas de 96 pozos como se describió anteriormente (200 μ l/pozo). Los compuestos o solventes diluidos se agregaron a las placas (25 μ l) y se incubaron a 37°C durante 1 hora. Luego los cultivos se estimularon con anti-IgM 25 μ l mAb/pozo (concentración final 30 μ g/mL) durante 24 horas a 37°C y teñidas con anti-ratón CD86-FITC y anti-ratón CD19-PerCP (2 μ l por cada anticuerpo/pozo). La expresión de CD86 en las células B positivas CD19 se cuantificó por citometría de flujo como se describió anteriormente.

3 Determinación de la producción de anticuerpos para células rojas de la sangre de oveja (SRBC).

En resumen, las ratas OFA fueron inyectadas por vía intravenosa con eritrocitos de oveja sobre d0 y tratados por vía oral durante cuatro días consecutivos (d0 a d3) con los compuestos bajo investigación. Las suspensiones de células de bazo se prepararon en d4 y los linfocitos se sembraron sobre agar blando en presencia de células indicadoras (SRBC) y complemento. La lisis de las células indicadoras, debido a la secreción de anticuerpo específico de SRBC (predominantemente de la subclase IgM) y presencia del complemento produjo placas. Se contó el número de placas por placa y se expresó como número de placas por bazo.

Inmunización: Grupos de cinco ratas OFA hembra fueron inmunizados en el día 0 con SRBC 2×10^8 /ml (obtenido de Laboratory Animal Services LAS, Novartis Pharma AG) en un volumen de 0.5 ml por rata por inyección intravenosa.

Tratamiento compuesto: Los animales fueron tratados con el compuesto suspendido en CMC al 0.5%, Tween 80 al 0.5% durante 4 días consecutivos (días 0, 1, 2 y 3) empezando en el día de la inmunización. El compuesto fue administrado por vía oral dos veces al día con intervalos de 12 horas entre dosis en un volumen de aplicación de peso corporal de 5 ml/kg.

Preparación de suspensiones de células de bazo:

En el día 4, los animales se sometieron a eutanasia con CO₂. Se extrajeron los bazo, se pesaron, y se depositaron en tubos de plástico que contienen 10 ml de solución salina equilibrada de Hank fría (4°C) (HBSS; Gibco, pH 7.3, que contiene Phenolred 1 mg /100ml) para cada bazo de rata. Los bazo se homogeneizaron con un Potter de vidrio, se dejaron en hielo durante 5 minutos y el sobrenadante 1 ml se transfirió a un nuevo tubo. Las células se lavaron una vez en HBSS 4 ml de luego los sobrenadantes se descartaron y los pellets se resuspendieron en 1 ml de HBSS. El número de linfocitos por bazo se determinaron por el contador de células automatizado y las suspensiones de células de bazo se ajustaron a una concentración celular de 30×10^6 /ml.

Ensayo de formación de placa:

Se prepararon platos de petri de agar blando con agarosa al 0.7% (SERVA) en HBSS.

Además, se preparó un ml de agarosa al 0.7% en tubos de plástico y se mantuvo a 48°C en un baño de agua. Se agregaron unos 50 μ l de una suspensión de células de bazo 30×10^6 /ml y 50 μ l de SRBC a 40×10^8 /ml, mezclado rápidamente (Vórtex) y se vertió sobre los platos preparados de agarosa. Los platos de petri fueron inclinados ligeramente para lograr una distribución uniforme de la mezcla de células en la capa de agarosa. Los platos se

- 5 dejaron a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se incubaron a 37°C durante 60 minutos. A continuación, se agregó de complemento de cobaya 1.4 ml (Harlan, 10%) y la incubación continuó durante otros 60 minutos a 37°C. Anticuerpos específicos de SRBC liberados por las células B desprendidas enlazadas al antígeno (SRBC) en su cercanía. Estos complejos de anticuerpo de antígeno activaron y condujeron a la lisis de las SRBC dejando un punto brillante (la placa) dentro de la capa de eritrocitos rojo. Las placas se contaron con un microscopio.

Se utilizó la siguiente fórmula para la determinación de la inhibición de formación de placa:

$$\% \text{ Inhibición} = C \cdot 100 / V - 100$$

con: V= número medio de placas/bazo por grupo de vehículos; C= número medio de placas/bazo para el grupo tratado del compuesto

10 Datos biológicos

Ensayo enzimático

Ejemplo	PI3K alfa (uM)	PI3K delta (uM)
1	2.0378	0.015
2	3.391	0.009
3	2.386	0.015
4	1.764	0.033
5	0.749	0.020
6	0.987	0.044
7	1.973	0.013
8	2.494	0.027
9	2.906	0.009
10	0.668	0.009
11	1.199	0.011
12	0.952	0.012
13	1.802	0.013
14	1.832	0.013

(continuación)

Ejemplo	PI3K alfa (uM)	PI3K delta (uM)
15	1.631	0.014
16	1.684	0.016
17	7.678	0.017
18	0.871	0.033
19	3.056	0.033
20	1.839	0.048
21	0.320	0.008
22	0.580	0.008
23	0.129	0.010
24	0.374	0.009
25	0.820	0.026
26	0.368	0.021
27	3.410	0.040
28	1.214	0.004
29	2.585	0.011
30	2.831	0.040
31	3.024	0.021
32	2.036	0.023
33	1.967	0.018
34	1.648	0.014
35	4.232	0.049
36	4.103	0.025
37	7.021	0.031
38	3.306	0.016
39	0.434	0.009
40	0.260	0.006
41	0.515	0.014
42	0.863	0.013
43	0.728	0.016
44	1.189	0.016

(continuación)

Ejemplo	PI3K alfa (uM)	PI3K delta (uM)
45	0.860	0.018
46	0.803	0.027
47	0.656	0.025
48	0.518	0.029
49	0.388	0.034
51	0.912	0.044
52	1.024	0.046
53	0.504	0.006
54	0.384	0.005
55	0.661	0.005
56	0.860	0.013
57	0.590	0.025
58	3.060	0.030
59	9.100	0.028
60	3.333	0.045
61	0.589	0.012
62	0.489	0.023
63	0.791	0.051
64	2.331	0.032
65	0.738	0.023
66	1.280	0.014
67	0.262	0.023
68	0.043	0.007
69	0.056	0.003
70	0.121	0.006
71	0.057	0.003
72	0.093	0.004
73	0.054	0.004
74	0.113	0.004
75	0.118	0.004

(continuación)

Ejemplo	PI3K alfa (uM)	PI3K delta (uM)
76	0.106	0.007
77	1.290	0.044
78	0.384	0.012
79	0.781	0.017
80	0.430	0.016
81	0.651	0.02
82	0.066	0.003
83	0.432	0.017
84	0.058	0.009
85	0.569	0.021
86	1.330	0.020
87	0.452	0.012
88	1.336	0.034
89	1.189	0.029
90	1.991	0.038
91	0.924	0.011
92	2.545	0.009
93	0.872	0.024
94	1.714	0.021
95	0.757	0.053

Ensayos celulares

Ejemplo	Célula PI3Kδ/IC50 [umol l-1]	mCD86 / IC50 CD86 [nmol l-1]
1	0.153	94.9
5	0.455	125
20	0.2538	120
28	0.268	71.6
65	0.191	570
67	0.047	48.3
68	0.053	14.9

(continuación)

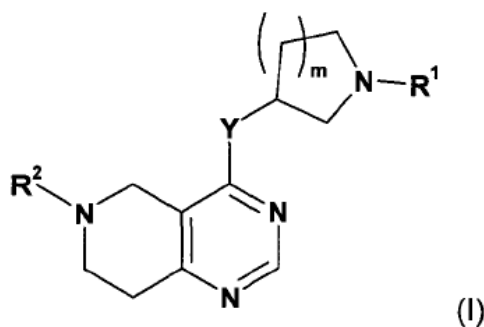
Ejemplo	Célula PI3Kδ/IC50 [μmol l-1]	mCD86 / IC50 CD86 [nmol l-1]
71	0.035	24.7
81	0.246	86.5
82	0.116	46.2

Ensayo de SRBC

	Placas/bazo
Ejemplo 1 10mg/kg bid	12608 ± 4986
Vehículo (CMC al 0.5% Tween80 al 0.5%)	168363 ± 49142

5 Los siguientes son realizaciones adicionales de la invención:

Realización 1: A derivado de tetrahidro-pirido-pirimidina de la fórmula (I) y/o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en donde

10 Y es seleccionado de O u NR³;

R¹ es seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo,

o

-C(O)-R⁴

en donde

15 R⁴ es seleccionado de C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxio-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alquil-sulfonyl-C₁-C₈-alquilo, heterociclilo, heterociclilo-oxi, heterociclilo-C₁-C₈-alquilo, C₃-C₁₂-cicloalquilo, C₃-C₁₂-cicloalquil-C₁-C₈-alquilo, heteroarilo, heteroarilo-oxi, heteroarilo-C₁-C₈-alquilo, hidroxio, C₁-C₈-alcoxi, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino o N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino,

20 en donde "C₁-C₈-alquilo" en N-C₁-C₈-alquil-amino y N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino puede ser no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxio o C₁-C₄-alcoxi;

25 en donde "C₃-C₁₂-cicloalquilo" en C₃-C₁₂-cicloalquilo y C₃-C₁₂-cicloalquil-C₁-C₈-alquilo puede ser no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxio-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxio-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

en donde "heterociclilo" es seleccionado de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, también pueden ser opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación;

en donde "heteroarilo se selecciona de

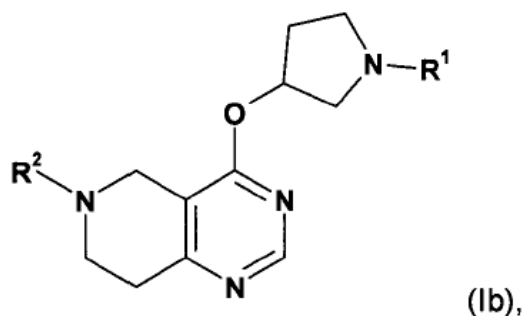
furano, tiofeno, pirrolo, imidazolo, pirazolo, tiazolo, isotiazolo, oxazolo, isoxazoli, 1,2,5-oxadiazolo, 1,2,4-oxadiazolo, 1,2,3-oxadiazolo, 1,3,4-oxadiazolo, 1,2,5-tiadiazolo, 1,2,4-tiadiazolo, 1,2,3-tiadiazolo, 1,3,4-tiadiazolo, 1,2,3-triazolo, 1,2,4-triazolo, 1,2,5-triazolo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo; en donde el heteroarilo puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente, también pueden estar oxidados a diversos estados de oxidación;

R² es seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

R³ es seleccionado de H, C₁-C₄-alquilo o halo-C₁-C₄-alquilo; y

m es seleccionado de 0 o 1.

Realización 2: Un compuesto de acuerdo con la realización 1, de la fórmula (Ib) y o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en donde

R¹ es seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, o

-C(O)-R⁴

en donde

R⁴ es seleccionado de C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alquil-sulfonyl-C₁-C₈-alquilo, heterociclilo, heterociclil-oxi, heterociclilo-C₁-C₈-alquilo, C₃-C₁₂-cicloalquilo, C₃-C₁₂-cicloalquil-C₁-C₈-alquilo, heteroarilo, heteroaril-oxi, heteroaril-C₁-C₈-alquilo, hidroxi, C₁-C₈-alcoxi, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino o N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino,

en donde "C₁-C₈-alquilo" en N-C₁-C₈-alquil-amino y N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino puede ser no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo o C₁-C₄-alcoxi;

5 en donde "C₃-C₁₂-cicloalquilo" en C₃-C₁₂-cicloalquilo y C₃-C₁₂-cicloalquil-C₁-C₈-alquilo puede ser no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

10 en donde el "heterociclilo" es seleccionado de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

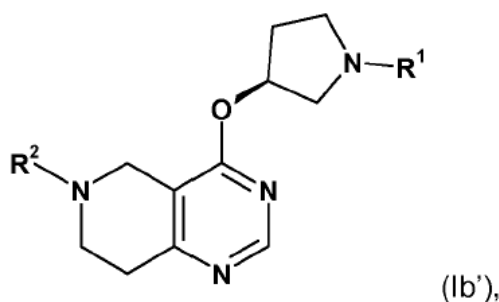
15 en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, también pueden ser opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación;

en donde el "heteroarilo se selecciona de

20 furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolili, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo; en donde
25 el "heteroarilo" puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente, también pueden estar oxidados a diversos estados de oxidación;

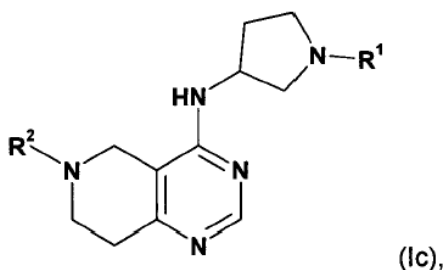
30 R² es seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxilo-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo.

Realización 3: Un compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 o 2, de la fórmula (Ib')



y/o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Realización 4: Un compuesto de acuerdo con la realización 1, de la fórmula (Ic) y/o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en donde

R¹ es seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, o

5 -C(O)-R⁴

en donde

R⁴ es seleccionado de C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alquil-sulfonyl-C₁-C₈-alquilo, heterociclilo, heterociclil-oxi, heterociclilo-C₁-C₈-alquilo, C₃-C₁₂-cicloalquilo, C₃-C₁₂-cicloalquil-C₁-C₈-alquilo, heteroarilo, heteroaril-oxi, heteroaril-C₁-C₈-alquilo, hidroxi, C₁-C₈-alcoxi, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino o N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino,

10 en donde "C₁-C₈-alquilo" en N-C₁-C₈-alquil-amino y N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino puede ser no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxi o C₁-C₄-alcoxi;

15 en donde "C₃-C₁₂-cicloalquilo" en C₃-C₁₂-cicloalquilo y C₃-C₁₂-cicloalquil-C₁-C₈-alquilo puede ser no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

20 en donde el "heterociclilo" es seleccionado de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

25 en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, también pueden ser opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación;

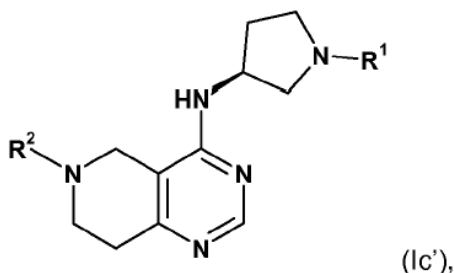
en donde el "heteroarilo se selecciona de

30 furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolili, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo; en donde

35 el "heteroarilo" puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente, también pueden estar oxidados a diversos estados de oxidación;

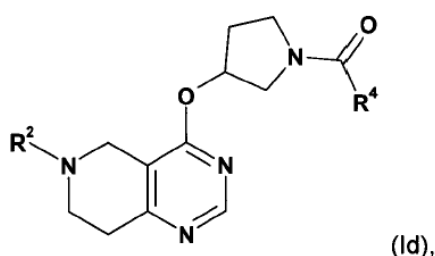
40 R² es seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo.

Realización 5: Un compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 o 4, de la fórmula (Ic')



y/o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 6: Un compuesto de acuerdo con la realización 1, de la fórmula (Id) y/o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



5

en donde

10 R^4 es seleccionado de C_1 - C_8 -alquilo, halo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxio- C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -alquilsulfonyl- C_1 - C_8 -alquilo, heterociclilo, heterociclilo-oxi, heterociclilo- C_1 - C_8 -alquilo, C_3 - C_{12} -cicloalquilo, C_3 - C_{12} -cydoalquilo- C_1 - C_8 -alquilo, heteroarilo, heteroarilo-oxi, heteroarilo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxio, C_1 - C_8 -alcoxi, amino, N- C_1 - C_8 -alquil-amino o N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino, en donde " C_1 - C_8 -alquilo" en N- C_1 - C_8 -alquil-amino y N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino puede ser no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxio o C_1 - C_4 -alcoxi;

15 en donde " C_3 - C_{12} -cicloalquilo" en C_3 - C_{12} -cicloalquilo y C_3 - C_{12} -cydoalquilo- C_1 - C_8 -alquilo puede ser no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C_1 - C_8 -alquilo, halo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxio- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, amino, N- C_1 - C_8 -alquil-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino, C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, halo- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, hidroxio- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo o C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo; en donde el "heterociclilo" es seleccionado de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tetanilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopirranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por

20 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C_1 - C_8 -alquilo, halo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxio- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, amino, N- C_1 - C_8 -alquil-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino, C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, halo- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, hidroxio- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo o C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo;

25 en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, también pueden ser opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación;

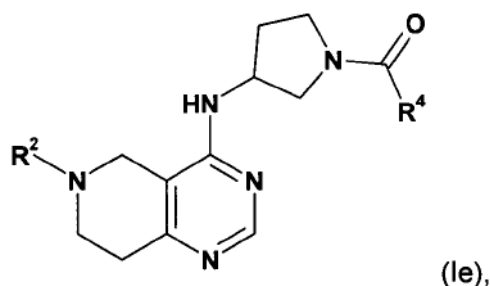
en donde el "heteroarilo" se selecciona de

30 furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_1 - C_8 -alquilo, halo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxio- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, amino, N- C_1 - C_8 -alquil-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino, C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, halo- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, hidroxio- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo o C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo;

35 en donde "heteroarilo" puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente, también pueden estar oxidados a diversos estados de oxidación; y

R^2 es seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, C_1 - C_8 -alquilo, halo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxil- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, amino, N- C_1 - C_8 -alquil-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino, C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, halo- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, hidroxil- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo o C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo.

Realización 7: Un compuesto de acuerdo con la realización 1, de la fórmula (Ie) y/o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en donde

R^4 es seleccionado de C_1 - C_8 -alquilo, halo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxil- C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -alquilsulfonil- C_1 - C_8 -alquilo, heterociclilo, heterociclil-oxi, heterociclilo- C_1 - C_8 -alquilo, C_3 - C_{12} -cicloalquilo, C_3 - C_{12} -cicloalquil- C_1 - C_8 -alquilo, heteroarilo, heteroaril-oxi, heteroaril- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxil, C_1 - C_8 -alcoxi, amino, N- C_1 - C_8 -alquil-amino o N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino, en donde " C_1 - C_8 -alquilo" en N- C_1 - C_8 -alquil-amino y N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino puede ser no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxil o C_1 - C_4 -alcoxi;

en donde " C_3 - C_{12} -cicloalquilo" en C_3 - C_{12} -cicloalquilo y C_3 - C_{12} -cicloalquil- C_1 - C_8 -alquilo puede ser no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C_1 - C_8 -alquilo, halo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxil- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, amino, N- C_1 - C_8 -alquil-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino, C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, halo- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, hidroxil- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo o C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo; en donde el "heterociclilo" es seleccionado de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C_1 - C_8 -alquilo, halo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxil- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, amino, N- C_1 - C_8 -alquil-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino, C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, halo- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, hidroxil- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo o C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo;

en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, también pueden ser opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación;

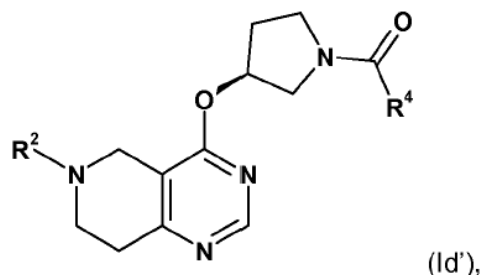
en donde el "heteroarilo se selecciona de

furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_1 - C_8 -alquilo, halo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxil- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, amino, N- C_1 - C_8 -alquil-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino, C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, halo- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, hidroxil- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo o C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo;

en donde "heteroarilo" puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente, también pueden estar oxidados a diversos estados de oxidación; y

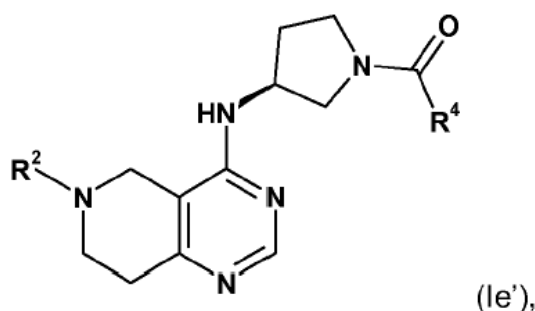
R^2 es seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, C_1 - C_8 -alquilo, halo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxil- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, amino, N- C_1 - C_8 -alquil-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino, C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, halo- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, hidroxil- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo o C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo.

Realización 8: Un compuesto de acuerdo con la realización 1, de la fórmula (Id')



y/o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 9: Un compuesto de acuerdo con la realización 1, de la fórmula (Ie')



5 y/o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 10: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en donde R² es seleccionado de naftilo, piridilo o pirimidinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxil-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxil-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo.

Realización 11: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en donde

R¹, si está presente, es -C(O)-R⁴, en donde

R⁴ es seleccionado de heterociclilo, C₄-C₈-cicloalquilo o heteroarilo;

15 en donde "C₃-C₁₂-cicloalquilo" puede ser no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, C₁-C₄-alquilo, hidroxilo, C₁-C₄-alcoxi;

en donde el "heterociclilo" es seleccionado de pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₄-alquilo, hidroxilo, C₁-C₄-alquil-carbonilo;

20 en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, también pueden ser opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación;

en donde "heteroarilo se selecciona de

25 furanilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁-C₄-alquilo, hidroxilo;

en donde el "heteroarilo" puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente también puede ser oxidado a diversos estados de oxidación.

Realización 12: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en donde

R¹, si está presente, es -C(O)-R⁴, y

R⁴ es seleccionado de C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi-Ci-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi o N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino,

en donde "C₁-C₈-alquilo" en N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino puede ser no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo o C₁-C₄-alcoxi.

5 Realización 13: Un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 12 en forma de una sal seleccionada de

a) citrato, fumarato o napadisilato; o

b) fosfato, clorhidrato o hipurato.

10 Realización 14: Un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, para uso como producto farmacéutico.

Realización 15: Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

15 Realización 16: Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos los cuales son mediados por la actividad de las enzimas PI3K, preferiblemente por la actividad de la isoforma PI3Kδ.

Realización 17: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 Realización 18: Un método para modular la actividad de las enzimas PI3K, preferiblemente de la isoforma PI3Kδ, en un sujeto, que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 13.

25 Realización 19: Un método para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por las enzimas PI3K, preferiblemente por la isoforma PI3Kδ, que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 13.

30 Realización 20: Un método de acuerdo con la realización 19, en donde el trastorno o una enfermedad se selecciona de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tal como el asma y la COPD, el rechazo de trasplantes; la producción de anticuerpos, la presentación de antígenos, la producción de citoquinas o la organogénesis linfóide son anormales o son indeseables incluyendo la artritis reumatoide, pemphigus vulgaris, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, Vasculitis asociada a ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), rechazo de trasplante hiperagudo, agudo y crónico mediado por células B, y cánceres de origen hematopoyético incluyendo pero no limitado a mieloma múltiple; una leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y la enfermedad Waldenström.

40 Realización 21: Un método de acuerdo con la realización 19, en donde el trastorno o una enfermedad se selecciona de artritis reumatoide (RA), pemphigus vulgaris (PV), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), hemofilia adquirida tipo A (AHA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia gravis (MG), síndrome de Sjögren (SS), vasculitis asociada a ANCA, crioglobulinemia, urticaria crónica autoinmune (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, rechazo del trasplante y cánceres de origen hematopoyético.

45 Realización 22: Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por la actividad de las enzimas PI3K, preferiblemente por la actividad de la isoforma PI3Kδ.

50 Realización 23: Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, como el asma y la COPD, el rechazo de trasplantes; la producción de anticuerpos, la presentación de antígenos, la producción de citoquinas o la

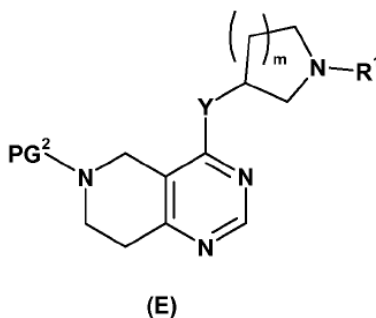
organogénesis linfoide son anormales o son indeseables incluyendo la artritis reumatoide, pemphigus vulgaris, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis asociadas a ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), rechazo de trasplante hiperagudo agudo y crónico mediado por células B, y cánceres de origen hematopoyético incluyendo pero no limitado a mieloma múltiple; una leucemia; leucemia mielogenosa aguda; leucemia mielogenosa crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y la enfermedad de Waldenström.

- 10 Realización 24. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de artritis reumatoide (RA), pemphigus vulgaris (PV), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), trombocitopénica trombótica púrpura (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), hemofilia adquirida tipo A (AHA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia gravis (MG), síndrome de Sjögren (SS), vasculitis asociada a ANCA, crioglobulinemia, la urticaria crónica autoinmune (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, el rechazo del trasplante y cánceres de origen hematopoyético.

Realización 25: Un proceso o método para la manufactura de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la realización 1,

que comprende las etapas del método A:

- 20 b) desproteger el compuesto de fórmula (E),



en donde PG² representa un grupo protector adecuado y R¹, Y y m son como se define para un compuesto de fórmula (I)

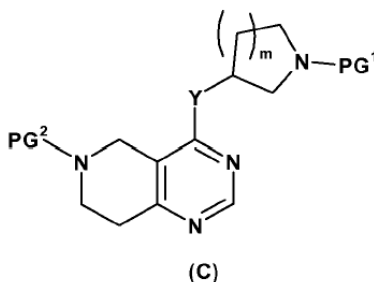
c) seguido por la reacción con

- 25 R²-Hal,

en donde R² es como se define para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa halógeno, bajo condiciones habituales de Buchwald-Hartwig utilizando un ligando con un catalizador de paladio, en presencia de una base, en un solvente orgánico;

en donde se prepara el compuesto de fórmula (E) que comprende la etapa de

- 30 d) desproteger PG¹ del compuesto de fórmula (C),



en donde PG^1 representa un grupo protector adecuado, y los otros sustituyentes son como se definió anteriormente,

e) seguido por la reacción de acoplamiento con

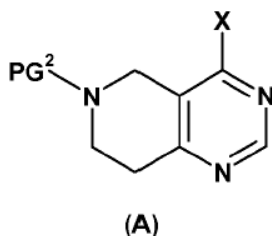
R^1 -Act,

5 en donde cuando R^1 es $-C(O)-R^4$, en donde R^4 es como se define para un compuesto de fórmula (I), y Act representa un grupo activante o un grupo hidroxilo, la reacción de acoplamiento es una amida, urea o la formación de éster carbámico, o;

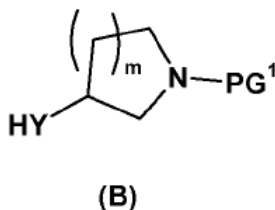
10 en donde cuando R^1 es seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo y Act representa halógeno, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de una base de amina o alternativamente, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones habituales de Buchwald-Hartwig utilizando un ligando con un catalizador de paladio en presencia de una base;

en donde se prepara el compuesto de fórmula (C) que comprende la etapa de

a) acoplar un compuesto de fórmula (A),



en donde X representa halógeno y PG^2 es como se definió anteriormente; con un compuesto de fórmula (B),



15 en donde los sustituyentes son como se definió anteriormente,

en donde cuando YH es OH y X representa halógeno, la reacción tiene lugar en la presencia de una base adecuada, o

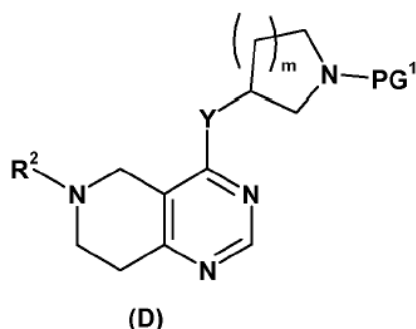
20 en donde cuando YH es NR^3H y X representa halógeno: La reacción tiene lugar en la presencia de una base adecuada, o

en donde cuando YH es NR^3H y X representa hidroxilo: Se emplea una reacción de acoplamiento de fosfonio promovida por una base;

o, que comprende alternativamente las etapas de a), d) y e) del método A como se definió anteriormente, a partir de un compuesto de fórmula (A) en donde PG^2 representa R^2 ;

25 o, que comprende alternativamente las etapas del método B:

d) desproteger el compuesto de fórmula (D),



en donde PG¹ representa un grupo protector adecuado, y los otros sustituyentes son como se definió anteriormente

e) seguido por la reacción de acoplamiento con

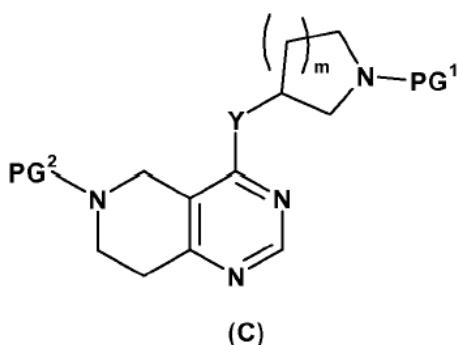
R¹-Act,

- 5 en donde cuando R¹ es -C(O)-R⁴, en donde R⁴ es como se definió para un compuesto de fórmula (I), y Act representa un grupo activante o un grupo hidroxilo, la reacción de acoplamiento es una amida, urea o la formación de éster carbámico, o;

- 10 en donde cuando R¹ es seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo y Act representa halógeno, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de una base de amina o alternativamente, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones habituales de Buchwald-Hartwig utilizando un ligando con un catalizador de paladio en la presencia de una base;

en donde se prepara el compuesto de fórmula (D) que comprende la etapa de

b) desproteger PG¹ del compuesto de fórmula (C),



- 15 en donde PG¹ representa un grupo protector adecuado, y los otros sustituyentes son como se definió anteriormente,

c) seguido por la reacción de acoplamiento con

R²-Hal,

- 20 en donde R² es como se definió para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa halógeno, bajo condiciones habituales de Buchwald-Hartwig utilizando un ligando con un catalizador de paladio, en la presencia de una base, en un solvente orgánico;

en donde el compuesto de fórmula (C) se prepara como se describió anteriormente;

o, que comprende, alternativamente, las etapas a), b) y c) del método B como se definió anteriormente, a partir de un compuesto de fórmula (B) en donde PG¹ representa R¹,

- 25 y, si se desea, transformar un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I), transformar una sal de un compuesto obtenible de fórmula (I) en el compuesto libre o una sal diferente, transformar un compuesto

libre obtenible de fórmula (I) en una sal del mismo, y/o separar una mezcla obtenible de isómeros de un compuesto de fórmula I en isómeros individuales.

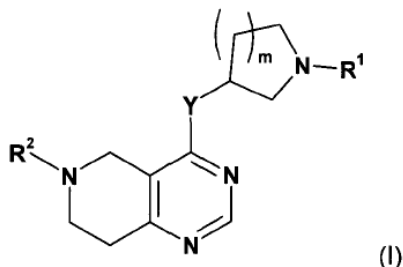
Referencias:

N.K. Jerne & A.A. Nordin (1963) Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. Science 140:405.

- 5 N.K. Jerne, A.A. Nordin & C. Henry (1963) The agar plaque technique for recognizing antibody-producing cells. In: "Cell Bound Antibodies", B. Amos & H. Koprowski, Eds., Wistar Inst. Press, Philadelphia pp.109-125.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de tetrahidro-pirido-pirimidina de la fórmula (I) y/o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



5 en donde

Y es seleccionado de O u NR³;

R¹ es seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo,

o

-C(O)-R⁴

10 en donde

R⁴ es seleccionado de C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alquil-sulfonyl-C₁-C₈-alquilo, heterociclilo, heterociclilo-oxi, heterociclilo-C₁-C₈-alquilo, C₃-C₁₂-cicloalquilo, C₃-C₁₂-cicloalquil-C₁-C₈-alquilo, heteroarilo, heteroarilo-oxi, heteroarilo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi, C₁-C₈-alcoxi, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino o N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino,

15 en donde "C₁-C₈-alquilo" en N-C₁-C₈-alquil-amino y N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino puede ser no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxi o C₁-C₄-alcoxi;

en donde "C₃-C₁₂-cicloalquilo" en C₃-C₁₂-cicloalquilo y C₃-C₁₂-cicloalquil-C₁-C₈-alquilo puede ser no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

25 en donde el "heterociclilo" es seleccionado de oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrothiophenilo, 2,3-dihydrofuranilo, 2,5-dihydrofuranilo, 2,3-dihydrothiophenilo, 1-pyrrolinilo, 2-pyrrolinilo, 3-pyrrolinilo, tetrahydropyranilo, piperidinilo, tetrahydrothiopyranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, tiepanilo u oxepanilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo;

30 en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, también pueden ser opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación;

en donde el "heteroarilo se selecciona de

35 furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁-C₈-alquilo, halo-C₁-C₈-alquilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, amino, N-C₁-C₈-alquil-amino, N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino, C₁-C₈-alquil-carbonilo, halo-C₁-C₈-alquil-carbonilo, hidroxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo o C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquil-carbonilo; en donde

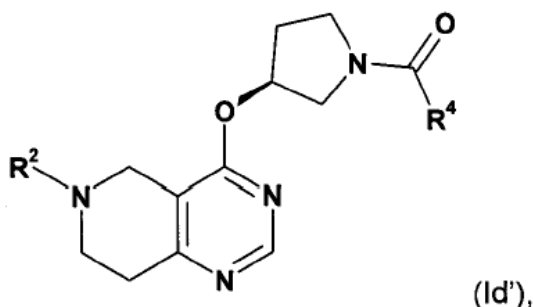
“heteroarilo” puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente, también pueden estar oxidados a diversos estados de oxidación;

- 5 R^2 es seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, C_1 - C_8 -alquilo, halo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxi- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, amino, N- C_1 - C_8 -alquil-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino, C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, halo- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, hidroxi- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo o C_1 - C_8 -alcoxi-Cl- C_8 -alquil-carbonilo;

R^3 es seleccionado de H, C_1 - C_4 -alquilo o halo- C_1 - C_4 -alquilo; y

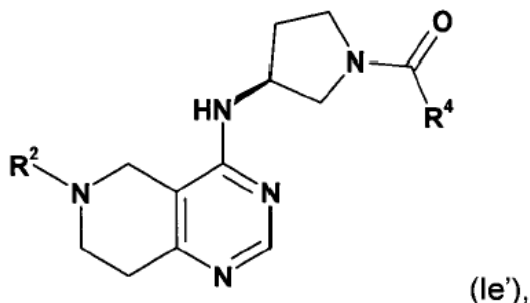
m es seleccionado de 0 o 1.

- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula (Id')



y/o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula (Ie')



- 15 y/o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

- 20 R^2 es seleccionado de naftilo, piridilo o pirimidinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, C_1 - C_8 -alquilo, halo- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxi- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, amino, N- C_1 - C_8 -alquil-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alquil-amino, C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, halo- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo, hidroxi- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo o C_1 - C_8 -alcoxi- C_1 - C_8 -alquil-carbonilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

R^1 , si está presente, es -C(O)- R^4 , en donde

R^4 es seleccionado de heterociclilo, C_4 - C_8 -cicloalquilo o heteroarilo;

- 25 En donde “ C_3 - C_{12} -cicloalquilo” puede ser no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, C_1 - C_4 -alquilo, hidroxilo, C_1 - C_4 -alcoxi;

en donde el "heterociclilo" es seleccionado de pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, C₁-C₄-alquilo, hidroxilo, C₁-C₄-alquil-carbonilo;

- 5 en donde el "heterociclilo" puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, también pueden ser opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación;

en donde el "heteroarilo se selecciona de

furano, imidazolo, pirazolo, tiazolo, oxazolo, isoxazolo, 1,3,4-oxadiazolo, piridilo, pirazinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁-C₄-alquilo, hidroxilo;

- 10 en donde el "heteroarilo" puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono y donde los heteroátomos de N y/o S, opcionalmente también puede ser oxidado a diversos estados de oxidación.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

R¹, si está presente, es -C(O)-R⁴, y

R⁴ es seleccionado de C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi o N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino,

- 15 en donde "C₁-C₈-alquilo" en N,N-di-C₁-C₈-alquil-amino puede ser no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxi o C₁-C₄-alcoxi.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es seleccionado del grupo que consiste de

{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

- 20 {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

{(S)-3-[6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

- 25 {3-[6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

2-Metoxi-5-[4-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;

2-Metoxi-5-[4-[1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;

1-[(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;

- 30 1-{3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

{3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

- 35 2-Amino-5-[4-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;

2-Amino-5-[4-[1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;

(S)-3-[6-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]pirrolidin-1-il(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;

- 40 (3-[(S)-3-[6-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]pirrolidin-1-il](tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;

(S)-2-Metoxi-5-[4-(1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]nicotinonitrilo;

- 2-Metoxi-5-(4-(1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)nicotinonitrilo;
- (S)-5-(4-(1-(Ciclopentanocarbonil)pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-metoxinicotinonitrilo;
- 5-(4-(1-(Ciclopentanocarbonil)pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-metoxinicotinonitrilo;
- 5 (2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- Furan-3-il-((S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 10 Furan-3-il-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- Furan-3-il-((S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- Furan-3-il-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 15 {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;
- {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona;
- 20 {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona;
- (3-Metoxi-ciclobutil)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (3-Metoxi-ciclobutil)-{3-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 25 {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona;
- {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona;
- 30 1-((4-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-il)-etanona;
- 1-((4-{3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(4-metil-oxazol-5-il)-metanona;
- 35 {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(4-metil-oxazol-5-il)-metanona;
- 5-(((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-1H-piridin-2-ona;
- 5-{3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-1H-piridin-2-ona;
- 40 {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;

- {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona;
- {3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-4-il-metanona;
- 5 {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;
- {3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;
- {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-oxazol-4-il)-metanona;
- 10 {3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2-metiloxazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- {3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 15 {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-metanona;
- {3-[6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-metanona;
- 20 (4,4-Difluoro-ciclohexil)-{(S)-3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (4,4-Difluoro-ciclohexil)-{3-[6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 25 2-Metoxi-5-{4-[1-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 5-{4-[(S)-1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 5-{4-[1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 30 5-{4-[(S)-1-(2,2-Dimetil-tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 5-{4-[1-(2,2-Dimetil-tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 35 {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-oxazol-4-il)-metanona;
- {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-oxazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona;
- 40 {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona;

- {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona;
- 5 {3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-4-il)-metanona;
- Isloxazol-3-il-{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 10 Isloxazol-3-il-{3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- Isloxazol-5-il-{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- Isloxazol-5-il-{3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 15 2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(tiazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{4-[1-(tiazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 20 2-Metoxi-5-{4-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{4-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{4-[1-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-nicotinonitrilo;
- 25 (2,2-Dimetil-tetrahidro-piran-4yl)-{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (2,2-Dimetil-tetrahidro-piran-4yl)-{3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 30 (1,1-Dioxo-hexahidro-1 λ 6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (1,1-Dioxo-hexahidro-1 λ 6*-tiopiran-4-il)-{3-[6-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (S)-(2,4-Dimetiloxazol-5-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- 35 (2,4-Dimetiloxazol-5-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tiazol-5-il)metanona;
- 40 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tiazol-5-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanona;

- 4-(((S)-3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona;
- 4-((3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona;
- 5 (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(piridin-3-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(piridin-3-il)metanona;
- 10 (S)-(1H-Imidazol-4-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- (1H-Imidazol-4-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- 5-(((S)-3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona;
- 15 5-((3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(piridin-4-il)metanona;
- 20 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(piridin-4-il)metanona;
- (S)-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- (1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- 25 (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(1H-pirazol-4-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(1H-pirazol-4-il)metanona;
- 30 (S)-(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-((6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(pirazin-2-il)metanona;
- 35 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(pirazin-2-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(1-metil-1H-imidazol-4-il)metanona;
- 40 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(1-metil-1 H-imidazol-4-il)metanona;
- {{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona; {3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-metanona;
- 45 {{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-tiazol-4-il-metanona;

- {3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-tiazol-4-il-metanona;
- {(S)-3-[6-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 5 {3-[6-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- 10 (3-((6-(6-Amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)azetidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- {(S)-3-[6-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 15 {3-[6-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- [(S)-3-(6-Quinolin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- [3-((6-Quinolin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 20 (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (S)-1-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona;
- 25 1-((3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona;
- 1-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 30 1-{3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona;
- 2-Metoxi-5-[4-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[4-(1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-nicotinonitrilo;
- (S)-6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-((6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 35 (S)-6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-(1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-((6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-(1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (S)-1-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)propan-1-ona;
- 40 1-((3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)propan-1-ona;

- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- 5 (S)-2-Metoxi-5-(4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)pirrolidin-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-(4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)pirrolidin-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)nicotinonitrilo;
- 10 (S)-1-(4-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona;
- 1-(4-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona;
- (2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- 15 (2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(oxazol-5-il)metanona;
- 20 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(oxazol-5-il)metanona;
- ((S)-3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)metanona;
- 25 ((S)-3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metanona;
- 30 ((1s,4R)-4-Hidroxiciclohexil)((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- ((1s,4R)-4-Hidroxiciclohexil)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- ((1r,4S)-4-Hidroxiciclohexil)((S)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- 35 ((1r,4S)-4-Hidroxiciclohexil)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(1-metil-1H-imidazol-4-il)metanona;
- 40 (3-((6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(1-metil-1H-imidazol-4-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(oxazol-5-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(oxazol-5-il)metanona;

- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(oxazol-4-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(oxazol-4-il)metanona;
- 5 (2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)((S)-3-(6-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- (2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(3-(6-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- (S)-1-(3-(6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)propan-1-ona;
- 10 1-((3-(6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-(3-(6-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (3-((6-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- 15 (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (tetrahidro-piran-4-il)-{(S)-3-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il}-metanona;
- 20 (tetrahidro-piran-4-il)-{3-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il}-metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
- 25 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(morfolino)metanona;
- (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(morfolino)metanona;
- 30 (S)-(4-Hidroxipiperidin-1-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- 4-Hidroxipiperidin-1-il)(3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)metanona;
- 35 (S)-N-(2-Hidroxietil)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida;
- N-(2-Hidroxietil)-3-(6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida;
- (S)-1-(4-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona;
- 40 1-((4-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-Metoxi-5-(4-(1-(morfolino-4-carbonil)pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)nicotinonitrilo;

- 2-Metoxi-5-(4-(1-(morfolino-4-carbonil)pirrolidin-3-iloxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)nicotinonitrilo;
- (S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(oxazol-4-il)metanona;
- 5 (3-((6-(6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)(oxazol-4-il)metanona;
- 1-((4-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-il)-etanona;
- 1-((4-{3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona;
- 10 {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;
- {3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;
- 15 {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;
- {3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il}-oxazol-5-il-metanona;
- {(S)-3-[6-(6-Metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]pirrolidin-1-il)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona; y
- 20 {3-[6-(6-Metoxi-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]pirrolidin-1-il)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona.
8. Un compuesto de la fórmula (I) como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en forma de una sal seleccionada de
- a) citrato, fumarato o napadisilato; o
- b) fosfato, clorhidrato o hipurato.
- 25 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona y/o un tautómero y/o un N-óxido y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona y/o un tautómero y/o un N-óxido y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 1-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona y/o un tautómero y/o un N-óxido y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona y/o un tautómero y/o un N-óxido y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 1-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona y/o un tautómero y/o un N-óxido y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 14. Un compuesto de la fórmula (I) como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso como producto farmacéutico.
15. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y uno o más agentes terapéuticamente activos.
- 45 16. Un compuesto de fórmula (I) como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento de una enfermedades o trastornos que son mediados por la actividad de las enzimas PI3K, en donde el

5 trastorno o una enfermedad se selecciona de artritis reumatoide (RA), pemphigus vulgaris (PV), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), hemofilia adquirida de tipo A (AHA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia grave (MG), síndrome de Sjögren (SS), vasculitis asociada a ANCA, crioglobulinemia, urticaria crónica autoinmune (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, rechazo del trasplante y cánceres de origen hematopoyético.

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Figura 1

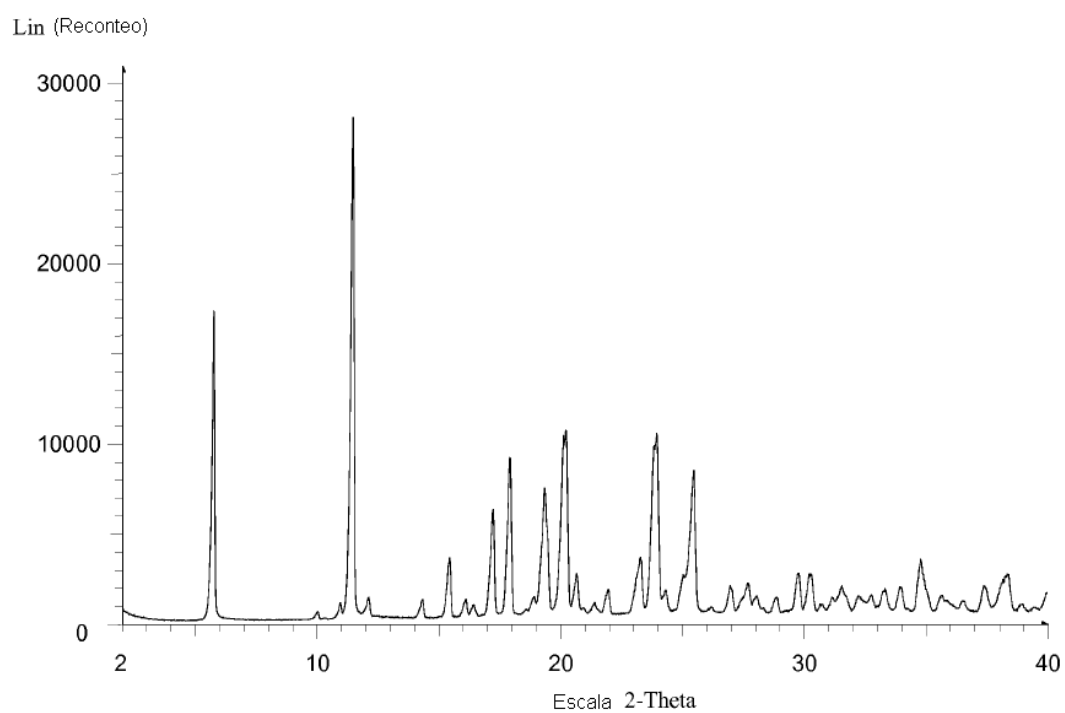


Figura 2

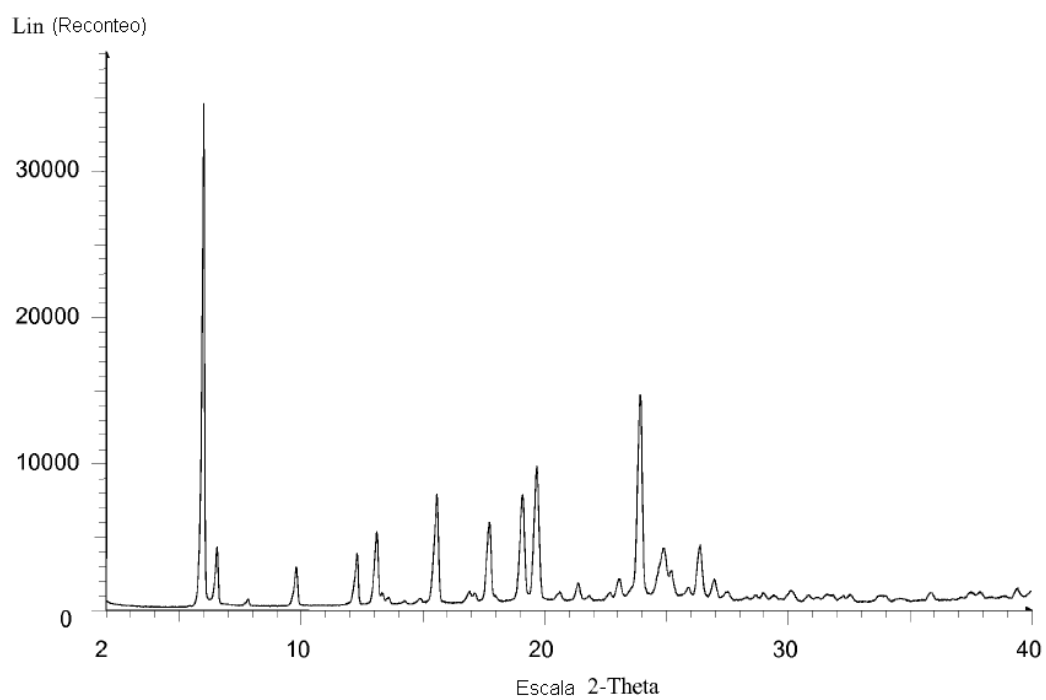


Figura 3

Lin (Reconteo)

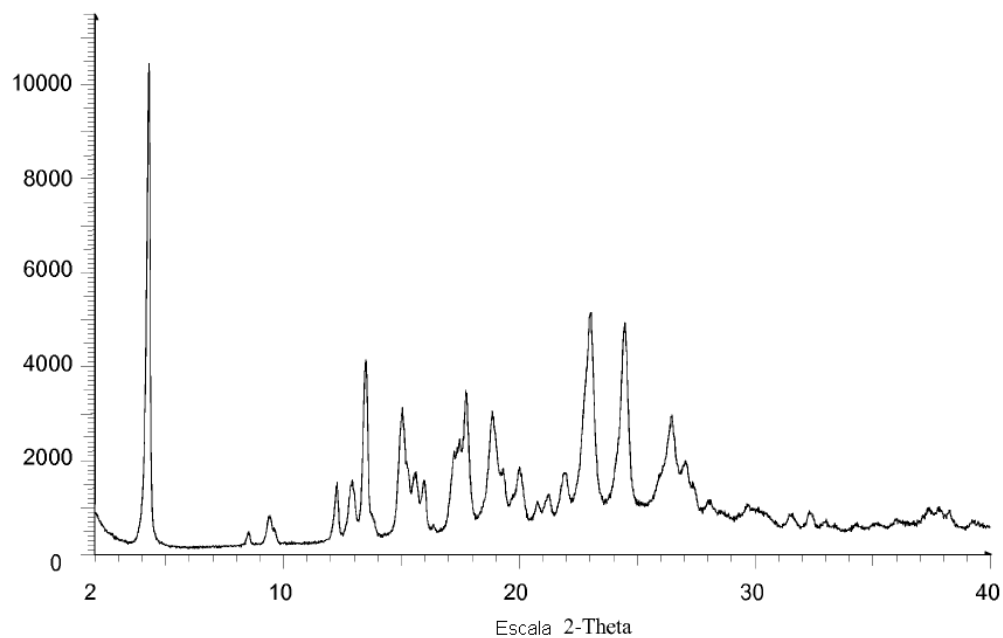


Figura 4

Lin (Reconteo)

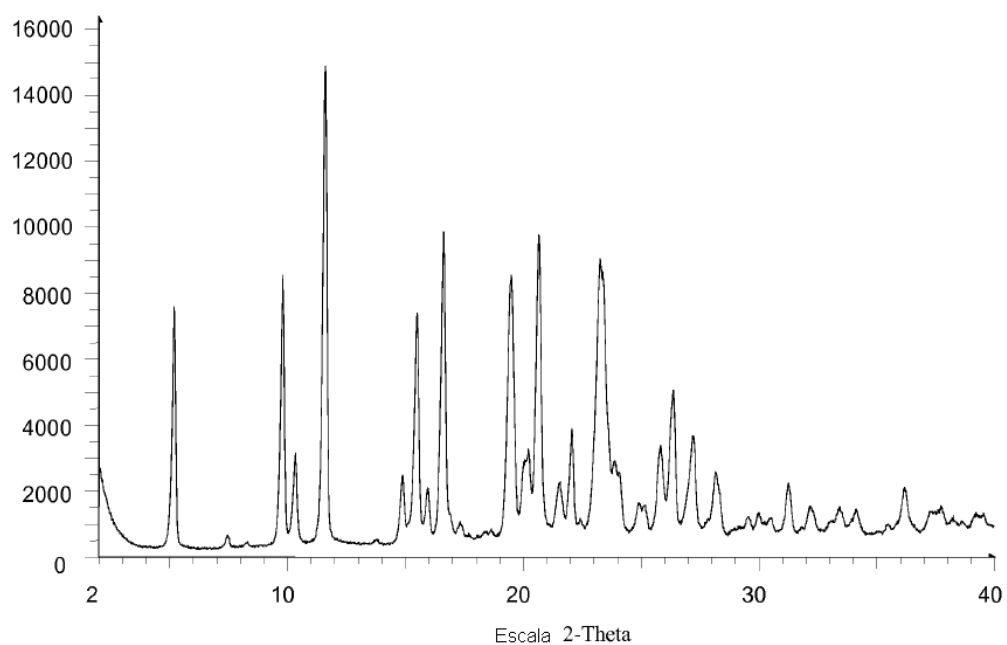


Figura 5

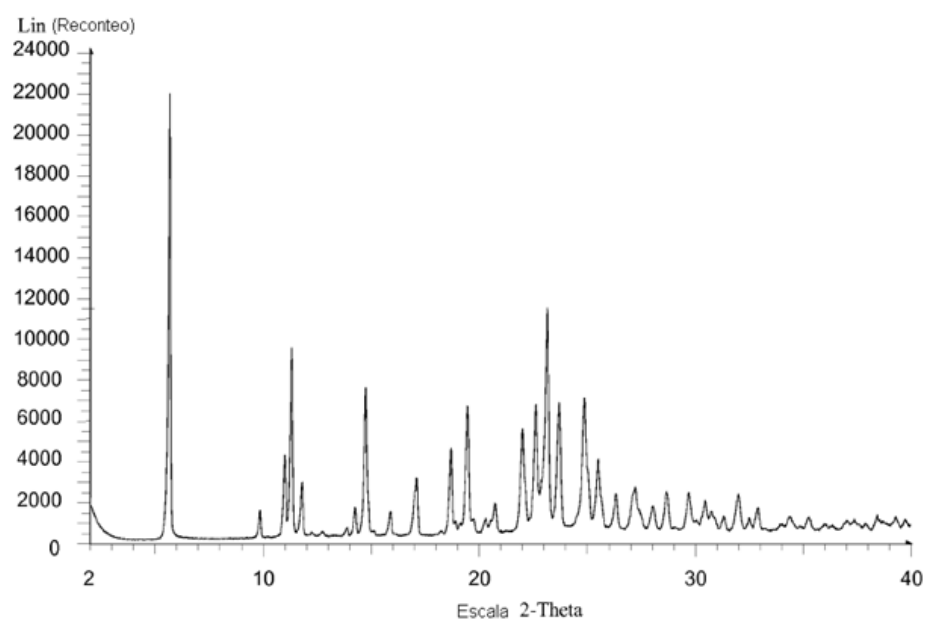


Figura 6

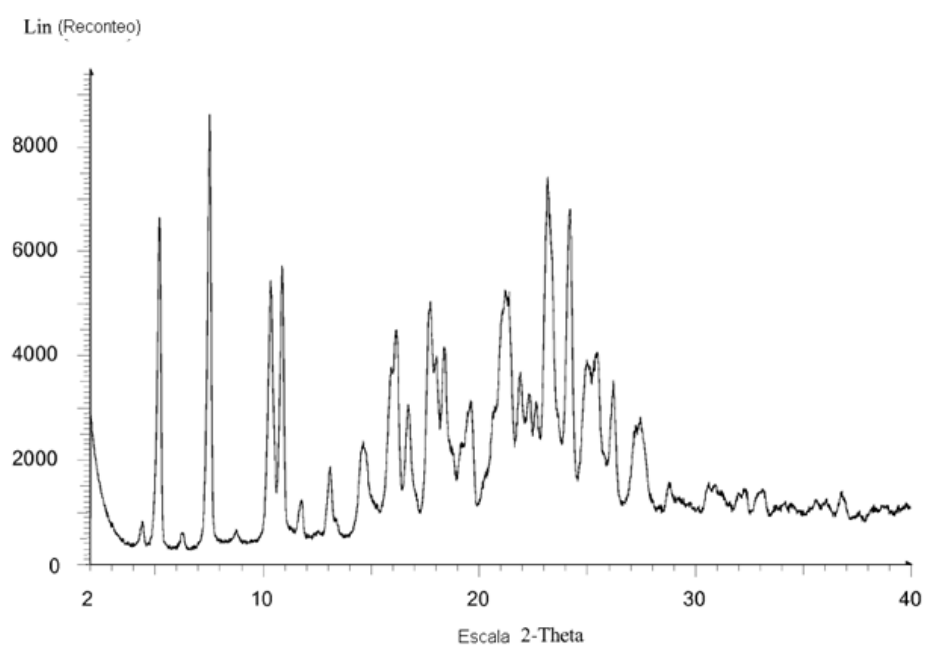


Figura 7

Lin (Reconteo)

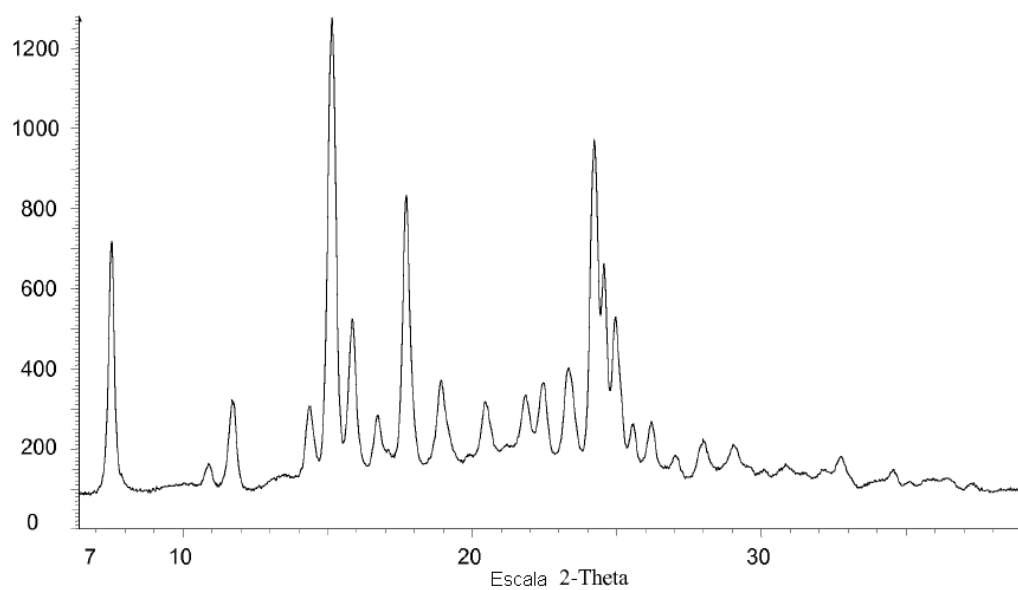


Figura 8

Lin (Reconteo)

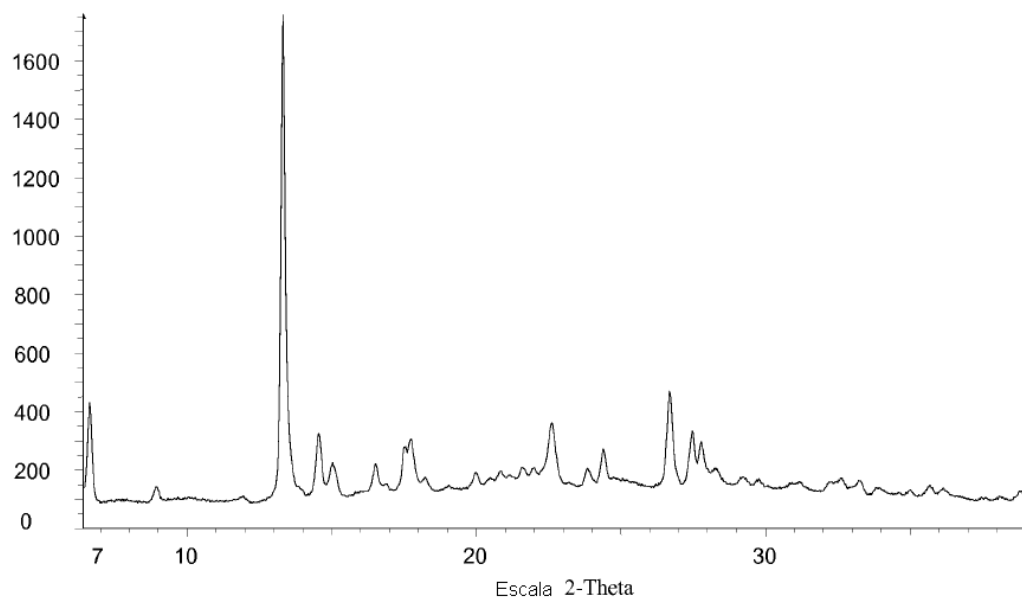


Figura 9

