

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 050**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2012** **E 12709429 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 2681215**

54 Título: **Inhibidores de serina/treonina quinasa**

30 Prioridad:

28.02.2011 US 201161447587 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.08.2015

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US y
GENENTECH, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

BLAKE, JAMES F.;
CHEN, HUIFEN;
CHICARELLI, MARK JOSEPH;
DEMEESE, JASON;
GARREY, RUSTAM;
GAUDINO, JOHN J.;
KAUS, ROBERT J.;
KOLAKOWSKI, GABRIELLE R.;
MARLOW, ALLISON L.;
MOHR, PETER J.;
REN, LI;
SCHWARZ, JACOB;
SIEDEM, CHRISTOPHER S.;
THOMAS, ALLEN A.;
WALLACE, ELI;
WENGLOWSKY, STEVEN MARK y
BOYD, STEVEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 543 050 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

Inhibidores de serina/treonina quinasa

5 Referencia cruzada a solicitudes anteriores

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad del documento U.S. con Número de Serie 61/447.587 presentado el 28 de febrero de 2011.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben quinasas y que son útiles para tratar enfermedades y neoplásicas por inhibición de las rutas de transducción de señal que se sobreactivan o sobreexpresan habitualmente en los tejidos cancerígenos. Los presentes compuestos son inhibidores selectivos de ERK. La presente invención también se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en métodos para tratar cáncer o enfermedades hiperproliferativas.

Antecedentes de la invención

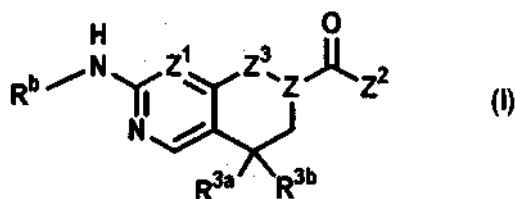
Los procesos implicados en el crecimiento, desarrollo, y metástasis tumorales están mediados por rutas de señalización que se activan en las células cancerígenas. La ruta de ERK desempeña un papel principal en la regulación del crecimiento celular de los mamíferos al transmitir señales extracelulares de tirosina quinasas receptoras (RTK) de superficie celular unidas a ligando tales como las tirosina quinasas receptoras de la familia erbB, PDGF, FGF, y VEGF. La activación de una RTK induce una cascada de sucesos de fosforilación que comienza con la activación de Ras. La activación de Ras conduce al reclutamiento y la activación de Raf, una serina-treonina quinasa. A continuación, la Raf activada fosfororila y activa MEK1/2, que a continuación fosfororila y activa ERK1/2. Cuando está activada, ERK1/2 fosfororila varias dianas corriente abajo implicadas en una multitud de sucesos celulares que incluyen cambios en el citoesqueleto y activación transcripcional. La ruta de ERK/MAPK es una de las más importantes para la proliferación celular, se cree que la ruta de ERK/MAPK se activa frecuentemente en numerosos tumores. Los genes de Ras, que están corriente arriba de ERK1/2, se encuentran mutados en varios cánceres que incluyen tumores colorrectales, melanoma, de mama y pancreáticos. La alta actividad de Ras está acompañada por una elevada actividad de ERK en numerosos tumores humanos. Además, las mutaciones de BRAF, una serina-treonina quinasa de la familia Raf, están asociadas con el aumento de la actividad de quinasa. Se han identificado mutaciones en BRAF en melanomas (60%), cánceres de tiroides (más de un 40%) y cánceres colorrectales. Estas observaciones indican que la ruta de señalización de ERK1/2 es una ruta atractiva para terapias anticancerígenas en un amplio espectro de tumores humanos. (M. Hohno y J. Pouyssegur, Prog. in Cell Cicle Res. 2003 5:219).

También se ha citado la ruta de ERK como diana terapéutica prometedora para el tratamiento del dolor e inflamación (Ma, Weiya y Remi Quirion. "The ERK/MAPK pathway, as a target for the treatment of neuropathic pain" Expert Opin. Ther. Targets. 2005 9(4) :699-713, y Sommer, Claudia y Frank Birklein. "Resolvins and inflammatory pain" F1000 Medicine Reports 20113:19).

Por lo tanto, los inhibidores de molécula pequeña de la actividad de ERK (es decir, la actividad de ERK1 y ERK2) podrían ser útiles para tratar un amplio espectro de cánceres, tales como, por ejemplo, melanoma, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de ovario, así como un tratamiento para dolor e inflamación, tales como artritis, dolor de la parte baja de espalda, enfermedad inflamatoria del intestino, y reumatismo. La presente invención proporciona tal contribución.

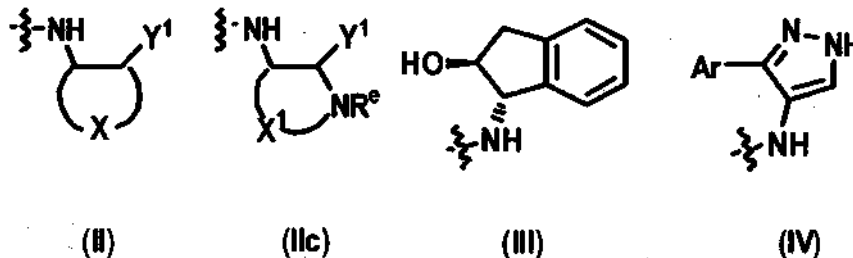
50 Sumario de la invención

Existe la necesidad continuada de nuevos e innovadores agentes terapéuticos que se puedan usar para cáncer y afecciones hiperproliferativas. La ruta de Raf/MEK/ERK es una importante ruta de señalización que se sobreexpresa y/o sobreactiva frecuentemente en numerosos tejidos cancerígenos. El diseño y desarrollo de nuevos compuestos farmacéuticos es esencial. En un aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que:



Z es N y Z^3 es CH_2 o $\text{C}=\text{O}$; o, Z es CR^g y Z^3 es O;

Z^1 es independientemente CH o N;



Z^2 es (a) $\text{NR}^a\text{CR}^1\text{R}^2\text{Y}$; (b) fórmula II en la que X es O, $(\text{CH}_2)_{1-3}$ o $\text{CH}_2\text{NR}^e\text{CH}_2$; (c) $\text{CH}_2\text{CR}^1\text{R}^2\text{Y}$; (d) fórmula III; (e) $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NR}^b\text{R}^i)\text{Ar}$; (f) $\text{CH}_2\text{NR}^i\text{Ar}$ en la que R^i es alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} y Ar es fenilo opcionalmente sustituido; (g) fórmula IV; (h) $\text{CH}_2\text{NR}^b\text{R}^i$ o (i) fórmula IIc en la que X^1 es $(\text{CH}_2)_{2-3}$;

R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , bencilo, cianoalquilo C_{1-3} o alquilsulfonilo C_{1-3} ;

Y es cicloalquilo C_{3-6} , arilo, aralquilo C_{1-3} , fenoximetilo, o heteroarilo en el que dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, N-alquil C_{1-3} -indolilo, pirimidinilo, piridinilo, oxazolilo y tiazolilo;

Y^1 es -Ar, -OAr, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{Ar}$ o $-\text{NR}^g\text{Ar}$ en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo C_{1-10} , (c) haloalquilo C_{1-6} , (d) cicloalquilo C_{3-7} , (e) heteroalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido además con arilo o bencilo, (f) $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OC}(=\text{O})\text{R}^f$ en el que R^f es alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , (g) $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}^c\text{R}^d$ en el que R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{alquilo C}_{1-3}$, hidroxialquilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , piridinilo, o pirimidinilo, (h) ciano-alquilo C_{1-3} , (i) alquilsulfonil C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , (j) carbamoilo, (k) N-alquil C_{1-3} -carbamoilo, (l) N,N-alquilcarbamoilo C_{1-3} , (m) heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido en el que dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, N-alquil C_{1-3} -pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, N-alquil C_{1-3} -triazolilo, y triazinilo, (n) heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-3} en el que dicho heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, N-alquil C_{1-3} -pirrolidinilo, N-acil C_{1-3} -pirrolidinilo, azetidino, N-alquil C_{1-3} -azetidino, morfolinilo, piperidinilo y N-alquil C_{1-3} -piperidinilo en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, fenilo y oxo; R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} ; o R^1 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, fenilo, bencilo o oxo, y (o) (2-metoxietoxi)metilo;

R^{3a} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxilo;

R^a es (a) hidrógeno o alquilo C_{1-3} o (b) R^1 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, fenilo, bencilo y oxo;

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo C_{1-10} , (c) haloalquilo C_{1-6} , (d) arilo o aril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, (e) heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido en el que dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en isoxazol, piridinilo, piridona, N-alquil C_{1-3} -piridona, pirimidinilo, pirazinilo, pirazol, N-alquil C_{1-6} -pirazolilo, N-bencilpirazolilo, tiazolilo, N-alquil C_{1-6} -triazolilo y 2-oxo-tetrahydroquinolin-6-ilo, (f) heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-6} en el que dicho heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, N-alquil C_{1-6} -piperidinilo y N-alquil C_{1-6} -2-oxo-pirrolidinilo, (g) cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo, (h) heteroalquilo C_{1-6} , (i) acilo C_{1-6} y (j) hidroxialquilo C_{1-6} ;

cada R^g es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

cada R^h y R^i junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo o morfolinilo cada uno opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo cuyo anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno o haloalquilo C_{1-3} ;

5 cada uno de dicho arilo y cada uno de dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halógeno, hidroxilo, haloalcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , acilamino C_{1-6} , ciano, nitro, ariloxi opcionalmente sustituido o cianoalquilo C_{1-3} ;

10 cada uno de dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-3} o halógeno;

cada uno de dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano o oxo; y

15 cada uno de dicho heteroalquilo está opcionalmente sustituido con fenilo, bencilo o haloalquilo C_{1-3} .

La presente invención también se refiere a tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se han descrito anteriormente.

20 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en un método para tratar un trastorno hiperproliferativo. El compuesto se puede administrar solo o administrar conjuntamente con otros compuestos antihiperproliferativos o quimioterapéuticos.

25 La presente invención también se refiere a un método para inhibir la actividad de proteína quinasa de ERK en una célula que comprende tratar la célula con un compuesto de acuerdo con la fórmula I en una cantidad eficaz para atenuar o eliminar la actividad de quinasa de ERK.

30 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

35 La expresión "un" o "una" entidad, como se usa en el presente documento, se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o a al menos un compuesto. Como tales, los términos "un" (o "uno"), "uno o más", y "al menos uno" se usan de forma intercambiable en el presente documento.

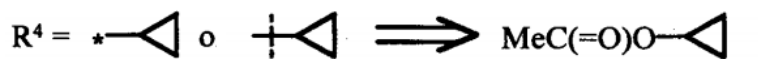
40 La expresión "como se ha definido anteriormente en el presente documento" se refiere a la definición más amplia para cada grupo, como se proporciona en el Sumario de la Invención, o a la reivindicación más amplia. En todas las demás realizaciones que se proporcionan posteriormente, los sustituyentes que pueden estar presentes en cada realización y que no se definen explícitamente, mantienen la definición más amplia proporcionada en el Sumario de la Invención.

45 Como se usa en la presente memoria descriptiva, ya sea en una expresión de transición o en el cuerpo de la reivindicación, se ha de interpretar que los términos "comprende" y "comprender" tienen un significado abierto. Es decir, se han de interpretar los términos de forma sinónima a las expresiones "tener al menos" o "incluir al menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término "comprender" significa que el proceso incluye al menos las etapas enumeradas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto o composición, el término "comprender" significa que el compuesto o composición incluye al menos las características o componentes enumerados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

50 El término "independientemente" se usa en el presente documento para indicar que una variable se aplica en cualquier ocasión sin tener en cuenta la presencia o ausencia de una variable que tiene una definición igual o diferente en el mismo compuesto. De ese modo, en un compuesto en el que R aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R pueden ser carbono, ambos R pueden ser nitrógeno, o un R puede ser carbono y el otro nitrógeno.

60 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^1 , R^{4a} , Ar, X^1 o Het) aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que representa y que describe compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales compuestos dan como resultado compuestos estables.

65 Los símbolos "*" al final de un enlace o "-----" dibujado a través de un enlace se refieren cada uno al punto de unión de un grupo funcional u otro resto químico al resto de la molécula de la que es parte. Por lo tanto, por ejemplo: $MeC(=O)OR^4$ en el que



Un enlace dibujado en un sistema de anillos (a diferencia de uno conectado en un vértice diferenciado) indica que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos disponibles en el anillo.

El término "opcional" u "opcionalmente", como se usa en el presente documento, significa que un suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" significa que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

El término "aproximadamente" se usa en el presente documento para indicar aproximadamente, en la región de, más o menos, o alrededor. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites superior e inferior de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico de forma superior e inferior al valor indicado en una variación de un 20%.

Como se usa en el presente documento, la indicación de un intervalo numérico para una variable pretende expresar que la invención se puede poner en práctica con la variable igual a cualquiera de los valores dentro del intervalo. Por lo tanto, para una variable que es inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los valores extremos del intervalo. De forma análoga, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los valores extremos del intervalo. A modo de ejemplo, una variable que se describe que tiene valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 o 2 para variables que son inherentemente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, o cualquier otro valor real para variables que son inherentemente continuas.

Los compuestos de fórmula I exhiben tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en forma de dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos son el resultado de la migración de un átomo de hidrógeno unido covalentemente entre dos átomos. Los tautómeros existen generalmente en equilibrio y el intento de aislar un tautómero individual produce habitualmente una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio depende de las características químicas de la molécula. Por ejemplo, en numerosos aldehídos y cetonas alifáticos, tales como acetaldehído, predomina la forma ceto mientras que en los fenoles predomina la forma enol. Algunos tautómeros prototrópicos comunes incluyen tautómeros ceto/enol ($\text{-C(=O)-CH-} \rightleftharpoons \text{-C(-OH)=CH-}$), amida/ácido imídico ($\text{-C(=O)-NH-} \rightleftharpoons \text{-C(-OH)=N-}$) y amidina ($\text{-C(=NR)-NH-} \rightleftharpoons \text{-C(-NHR)=N-}$). Los dos últimos son particularmente comunes en anillos de heteroarilo y heterocíclicos. La presente invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos que se describen en el presente documento.

Los expertos en la materia entenderán que algunos de los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y por lo tanto existir en dos o más formas estereoisoméricas. Los racematos de estos isómeros, los isómeros individuales y las mezclas enriquecidas en un enantiómero, así como los diastereómeros cuando existan dos centros quirales, y las mezclas parcialmente enriquecidas en diastereómeros específicos están dentro del alcance de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán además que la sustitución del anillo de tropano puede producirse en la configuración *endo* o *exo*, y la presente invención cubre ambas configuraciones. La presente invención incluye la totalidad de los estereoisómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros), mezclas racémicas o mezclas parcialmente resueltas de los compuestos de fórmula I y, cuando sea apropiado, las formas tautoméricas individuales de los mismos.

Los compuestos de fórmula I pueden contener un centro básico y se forman sales de adición de ácido adecuadas a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Algunos ejemplos de sales de ácidos inorgánicos incluyen clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato. Algunos ejemplos de sales de ácidos orgánicos incluyen las sales de acetato, fumarato, pamoato, aspartato, besilato, carbonato, bicarbonato, camsilato, D y L-lactato, D y L-tartrato, esilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucuronato, 2-napsilato, tosilato, hibenzoato, nicotinato, isetionato, malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato, y pamoato. Para una revisión de sales adecuadas véanse Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977 66:1-19 y G. S. Paulekuhn *et al.* J. Med. Chem. 2007 50:6665.

Los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el significado entendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención, a menos que se indique otra cosa. En el presente documento se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la materia. Algunos trabajos de referencia convencionales que exponen los principios generales de la farmacología incluyen Goodman y Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª Ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Los materiales de partida y reactivos que se usan en la preparación de estos compuestos están generalmente disponibles en fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos expuestos en las

referencias. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la descripción y ejemplos siguientes se pueden obtener en fuentes comerciales, a menos que se indique otra cosa. Se han descrito procedimientos sintéticos generales en tratados tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost e I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40 y serán familiares para los expertos en la materia.

Las definiciones que se describen en el presente documento se pueden añadir para formar combinaciones químicamente pertinentes, tales como "heteroalquilario", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo", y similares. Cuando se usa el término "alquilo" como sufijo después de otro término, tal como en "fenilalquilo", o "hidroxialquilo", esto pretende referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el otro grupo nombrado específicamente. De ese modo, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo, y de ese modo incluye bencilo y feniletilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo; 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, etc. Por consiguiente, como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se usa para definir un subconjunto de los grupos heteroalquilo definidos anteriormente. El término -(ar)alquilo se refiere a un grupo alquilo sin sustituir o a un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo se refiere a un resto que es un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento solo o junto con otros grupos, representa un residuo de hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena no ramificada o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" representa un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo compuesto por 1 a 6 carbonos. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, neopentilo, hexilo, y octilo.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo alquilo de cadena no ramificada o ramificada como se ha definido anteriormente, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un halógeno. Algunos ejemplos son 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

El término "fluoroalquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, representa un grupo alquilo de cadena no ramificada o ramificada como se ha definido anteriormente, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un flúor.

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -OR, donde R es haloalquilo como se define en el presente documento. El término "haloalquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -SR donde R es haloalquilo como se define en el presente documento.

El término "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, significa flúor, cloro, bromo, o yodo.

Los términos "hidroxialquilo" y "alcoxialquilo", como se usan en el presente documento, representan un radical alquilo como se define en el presente documento, en el que de uno a tres átomos de hidrógeno en átomos de carbono diferentes está/están reemplazados con grupos hidroxilo o alcoxi, respectivamente. Un resto alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₆ se refiere a un sustituyente alquilo C₁₋₆ en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno están reemplazados con un alcoxi C₁₋₃ y el punto de unión del alcoxi es el átomo de oxígeno.

El término "alquiltio" o "alquilsulfanilo" significa un grupo -S-alquilo, en el que alquilo es como se define en el presente documento, tal como metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *i*-propiltio, *n*-butiltio, hexiltio, incluyendo sus isómeros. "Alquiltio inferior", como se usa en el presente documento, representa un grupo alquiltio con un grupo "alquilo inferior" como se ha definido anteriormente. "Alquiltio C₁₋₁₀", como se usa en el presente documento, se refiere a un -S-alquilo, en el que alquilo es C₁₋₁₀. "Arlitio" significa un grupo -S-arilo, en el que arilo es como se define en el presente documento. "Feniltio" es un resto "ariltio", en el que arilo es fenilo.

Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo", como se usan en el presente documento, representan un grupo de fórmula-S(=O)₂R en la que R es alquilo o arilo, respectivamente, y alquilo y arilo son como se definen en el presente documento. El término alquilsulfonilamido C₁₋₃, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo RSO₂NH-, en el que R es un grupo alquilo C₁₋₃ como se define en el presente documento.

El término "alquilsulfonilalquilo", como se usa en el presente documento, representa el radical R'R"-, en el que R' es un resto alquilsulfonilo como se define en el presente documento, y R" es un radical alquilenilo como se define en el

presente documento con la interpretación de que el punto de unión del resto arilalquilo estará en el radical alquileno.

El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, significa un radical alquilo como se define en el presente documento en el que se han reemplazado uno o dos átomos de hidrógeno con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en $-OR^a$ y $-NR^bR^c$, con la interpretación de que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono. R^a es hidrógeno o alquilo y R^b y R^c son independientemente entre sí hidrógeno, acilo, alquilo, o R^b y R^c junto con el nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica. Los restos hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo son subgéneros englobados por el término "heteroalquilo". Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-metilaminopropilo, y similares.

El término "amina cíclica" representa un anillo de carbono saturado, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, en el que se reemplaza al menos uno de los átomos de carbono con un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S, por ejemplo, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, di-oxo-tiomorfolina, pirrolidina, pirazolina, imidazolidina y azetidina, en el que los átomos de carbono cíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o se reemplazan 2 átomos de hidrógeno en un carbono con oxo ($=O$). Cuando la amina cíclica es una piperazina, un átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , o alquilsulfonilo C_{1-6} .

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, representa un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "Cicloalquilo C_{3-7} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquilo compuesto por 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término "cicloalquilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere al radical $R'R''$, en el que R' es un radical cicloalquilo como se define en el presente documento, y R'' es un radical alquileno como se define en el presente documento, con la interpretación de que el punto de unión del resto cicloalquilalquilo estará en el radical alquileno. Algunos ejemplos de radicales cicloalquilalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, o ciclopentiletilo. Cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} se refiere al radical $R'R''$ donde R' es cicloalquilo C_{3-7} y R'' es alquileno C_{1-3} como se define en el presente documento.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, representa un radical carbocíclico aromático monovalente que contiene de 6 a 10 átomos de carbono que consiste en un anillo individual, o uno o más anillos condensados en los que al menos un anillo es de naturaleza aromática. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, tio, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamido, arilsulfonilamido, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Alternativamente, dos átomos adyacentes del anillo de arilo pueden estar sustituidos con un grupo metilenodioxo o etilenodioxo. Algunos ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indanilo, antraquinolilo, tetrahidronaftilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-ilo, y similares. El punto de unión de los sustituyentes arilo bicíclicos está en el anillo aromático carbocíclico.

El término "arilalquilo" o "aralquilo", como se usa en el presente documento, representa el radical $R'R''$, en el que R' es un radical arilo como se define en el presente documento, y R'' es un radical alquileno como se define en el presente documento, con la interpretación de que el punto de unión del resto arilalquilo estará en el radical alquileno. "Aril opcionalmente sustituido-alquilo C_{1-3} " se refiere a un compuesto donde la cadena de alquileno es de 1 a 3 carbonos y el arilo está opcionalmente sustituido. El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical $C_6H_5CH_2$.

El término "alquileno", como se usa en el presente documento, representa un radical hidrocarburo lineal saturado divalente de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $(CH_2)_n$) o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $-CHMe-$ o $-CH_2CH(iPr)CH_2-$), a menos que se indique otra cosa. Alquileno C_{0-4} se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado que comprende 1-4 átomos de carbono o, en el caso de C_0 , el radical alquileno se omite. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un grupo alquileno no están unidas al mismo átomo. Algunos ejemplos de radicales alquileno incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno y 2-etilbutileno.

Los términos "amino", "alquilamino" y "dialquilamino", como se usan en el presente documento, se refieren a $-NH_2$, $-NHR$ y $-NR_2$, respectivamente, y R es alquilo como se ha definido anteriormente. Los dos grupos alquilo unidos al nitrógeno en un resto dialquilo pueden ser iguales o diferentes. Los términos "aminoalquilo", "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo", como se usan en el presente documento, se refieren a $NH_2(alquilen)_n$, $RHN(alquilen)_n$, y $R_2N(alquilen)_n$, respectivamente, en los que R es alquilo, y tanto alquileno como alquilo son como se definen en el

presente documento y n es el número de átomos de carbono en la cadena de alquileo. "Alquilamino C₁₋₁₀", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto alquilamino, en el que alquilo es C₁₋₁₀. Alquilamino C₁₋₁₀-alquilo C₂₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilamino C₁₋₁₀(alquileo)₂₋₆ en el que alquilo es C₁₋₁₀ y el alquileo es (CH₂)₂₋₆. Cuando el grupo alquileo contiene tres o más átomos de carbono, el alquileo puede ser lineal, por ejemplo, -(CH₂)₄- o ramificado, por ejemplo, -(CMe₂CH₂)-. El término "fenilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHPh en el que Ph representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

El término "acilo" o "alcanoílo", como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -C(=O)R en la que R es hidrógeno o alquilo inferior como se define en el presente documento. El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula C(=O)R, en la que R es alquilo como se define en el presente documento. El término acilo o "alcanoílo" C₁₋₆ se refiere a un grupo -C(=O)R que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo acilo o "alcanoílo" C₁ es el formilo grupo en el que R = H y un grupo acilo C₆ se refiere a hexanoílo cuando la cadena de alquilo está sin ramificar. El término "arilcarbonilo" o "aroílo", como se usa en el presente documento, significa un grupo de fórmula C(=O)R en la que R es un grupo arilo; el término "benzoílo", como se usa en el presente documento, es un grupo "arilcarbonilo" o "aroílo" en el que R es fenilo.

El término "acilamino", como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -NHC(=O)R, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior como se define en el presente documento. Acil C₁₋₆-amino se refiere a un grupo acilamino, en el que el resto C(=O)R contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término ciano-alquilo C₁₋₃ se refiere a un resto alquilo C₁₋₃ en el que se reemplaza un átomo de hidrógeno con ciano.

El término "carbamoílo", como se usa en el presente documento, significa el radical -CONH₂. El prefijo "N-alquilcarbamoíl" y "N,N-dialquilcarbamoíl" significa el radical CONHR' o CONR'R", respectivamente, en el que los grupos R' y R" son independientemente alquilo como se define en el presente documento. El prefijo N-arilcarbamoíl" representa el radical CONHR', en el que R' es un radical arilo como se define en el presente documento.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático", como se usa en el presente documento, significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más N, O, o S heteroátomos, siendo los átomos del anillo restantes carbono, con la interpretación de que el punto de unión del radical heteroarilo estará en el anillo aromático. Como conocen bien los expertos en la materia, los anillos de heteroarilo tienen menos carácter aromático que sus contrapartidas formadas únicamente por carbono. De ese modo, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo solo necesita tener cierto grado de carácter aromático. Algunos ejemplos de restos heteroarilo incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen de 5 a 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos e incluyen, a menos que se limite específicamente, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolinilo, tiadiazolilo y oxadiazolinilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halógeno, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₃, alquilaminoalquilo C₁₋₃, dialquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, nitro, alcóxicarbonilo C₁₋₆, carbamoílo, alquilcarbamoílo C₁₋₃, dialquilcarbamoílo C₁₋₃, arilcarbamoílo, alquilcarbonilamino C₁₋₆ y arilcarbonilamino. Algunos ejemplos de radicales heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol y benzoisotiazol. Los restos bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de los dos anillos.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" significa el radical de fórmula R'R"-, en la que R' es un radical heteroarilo opcionalmente sustituido como se define en el presente documento, y R" es un radical alquileo como se define en el presente documento, con la interpretación de que el punto de unión del radical heteroarilo estará en el radical alquileo. Algunos ejemplos de radicales heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-imidazolilmetilo, 3-pirrolilmetilo, 4-piridinilmetilo y 5-pirimidinilmetilo.

El término "heterociclilo" o "heterociclo", como se usa en el presente documento, representa un radical cíclico saturado monovalente, que consiste en uno o más anillos, preferentemente uno a dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos en el anillo (elegidos entre N, O o S(=O)₀₋₂) siendo carbono los restantes átomos en el anillo. El resto heterociclilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, nitro, alcóxicarbonilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, arilsulfinilo, alquilaminosulfinilo C₁₋₆, arilaminosulfinilo, alquilsulfonilamido C₁₋₆, arilsulfonilamido, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, o arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Algunos ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidínilo, pirrolidinilo, hexahidroazepínilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolínilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolínilo, quinuclidínilo e imidazolinilo, a menos que se limite específicamente.

El término "heterocicloalquilo" (o "heterociclilalquilo") representa el radical de fórmula R'R"-, en la que R' es un radical heterocíclico como se define en el presente documento, y R" es un radical alquileo como se define en el presente documento, y el punto de unión del radical heterocicloalquilo estará en el radical alquileo. Algunos ejemplos de radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-piperazinilmetilo, o 2-morfolinometilo.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a "=O" (es decir, un oxígeno unido mediante un doble enlace que proporciona un grupo carbonilo cuando se une a un átomo de carbono) en el que se entiende además que esto es equivalente a dos grupos hidroxilo unidos al mismo carbono.

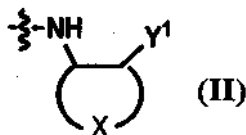
Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren al tratamiento terapéutico en el que el objetivo es ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico indeseado, tal como la extensión del cáncer. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, retraso o ralentización del desarrollo de la enfermedad, mejora o paliación de la patología, y remisión (ya sea parcial o total), ya sean detectables o indetectables. "Tratamiento" también significa prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección, o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular que se describe en el presente documento. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerígenas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferentemente detener) la infiltración de células cancerígenas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierto grado, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o eliminar las células cancerígenas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia de cáncer, se puede medir la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta el desarrollo de la enfermedad (TTP) y/o determinar la tasa de respuesta (RR).

Los términos "cáncer" y "cancerígeno" se refieren a, o describen, la afección fisiológica de los mamíferos que se caracteriza por lo general por el crecimiento celular sin regular. Un "tumor" comprende una o más células cancerígenas. Algunos ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o tumores malignos linfoides. Algunos ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer epitelial de células escamosas), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico ("NSCLC"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de glándula salivar, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento de cáncer. Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitib (SUTENT®, Pfizer/Sugen), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), finasunato (VATALANIB®, Novartis), oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth) Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonaframib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR®, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clomafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enodiino (por ejemplo, calicheamicina, especialmente calicheamicina γ11 y calicheamicina ω11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos de enodiino relacionados con cromoproteínas), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMICINA® (doxorubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C,

- ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiomicina, puomicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitiostano, testolactono; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tal como ácido frolinico; aceglatona; glicósido de aldofosfamina; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiaurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamnol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclortrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamid; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (Cremophor-libre), formulaciones de nanopartículas sometidas a ingeniería genética de albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), y TAXOTERE® (docetaxel, doxetaxel; Sanofi-Aventis); clorambucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.
- También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®, citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolide, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano del nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en las rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; un inhibidor de la topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®, ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab ((AVASTIN®), Genentech); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.
- En una realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **Z** es N y **Z**³ es CH o C=O; o, **Z** es CR^a y **Z**³ es O; **Z**¹ es



45

- independientemente CH o N; **Z**² es (a) NR^aCR¹R²Y; (b) fórmula II en la que **X** es (CH₂)₁₋₃ o CH₂NR^eCH₂; o (c) CH₂CR¹R²Y; **R**^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, acilo C₁₋₃ o alquilsulfonilo C₁₋₃; **Y** es cicloalquilo C₃₋₆, arilo, aralquilo C₁₋₃ o heteroarilo en el que dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, N-alquilo C₁₋₃-indolilo, pirimidinilo, piridinilo, oxazolilo y tiazolilo; **Y**¹ es -Ar, -OAr, -S(O)₀₋₂Ar o -NR^aAr en el que **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido; **R**¹ y **R**² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₁₀, (c) haloalquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₃₋₇, (e) heteroalquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido además con arilo o bencilo, (f) (CH₂)₁₋₃OC(=O)R^f en la que R^f es alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, (g) (CH₂)₁₋₃NR^cR^d en la que **R**^c y **R**^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, C(=O)R^g, S(=O)₂alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, piridinilo, o pirimidinilo, (h) ciano-alquilo C₁₋₃, (i) alquilsulfonilo C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, (j) carbamoilo, (k) N-alquilo C₁₋₃-carbamoilo, (l) N,N-alquilcarbamoilo C₁₋₃; (m) heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido en el que dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, N-alquilo C₁₋₃-pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, N-

60

alquil C₁₋₃-triazolilo y triazinilo, y (n) heterociclo o heterociclil-alquilo C₁₋₃ seleccionándose dicho heterociclilo entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, N-alquil C₁₋₃-pirrolidinilo, N-acil C₁₋₃-pirrolidinilo, azetidino, N-alquil C₁₋₃-azetidino, morfolinilo, piperidinilo y N-alquil C₁₋₃-piperidinilo y en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, fenilo y oxo; o

R¹ y **R²** junto con el átomo de carbono al que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆; o **R¹** y **R^a** junto con los átomos a los que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxil fenilo, bencilo u oxo; **R^{3a}** y **R^{3b}** son independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxilo; **R^a** es (a) hidrógeno o alquilo C₁₋₃ o (b) **R¹** y **R^a** junto con los átomos a los que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, fenilo, bencilo u oxo; **R^b** se selecciona entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₁₀, (c) haloalquilo C₁₋₆, (d) arilo o aril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, (e) heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido en el que dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en isoxazol, piridinilo, piridona, pirimidinilo, pirazinilo, pirazol, N-alquil-pirazolilo, N-bencilpirazolilo, tiazolilo, N-alquil C₁₋₆-triazolilo y 2-oxo-tetrahydroquinolin-6-ilo, (f) heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₆ en el que dicho heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, oxetanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, N-alquil C₁₋₆-piperidinilo y N-alquil C₁₋₆-2-oxo-pirrolidinilo, (g) cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo, (h) heteroalquilo C₁₋₆, (i) acilo C₁₋₆ y (j) hidroxialquilo C₁₋₆; cada **R^g** es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃; en el que cada uno de dicho arilo y cada uno de dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, hidroxilo, haloalcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, acilamino C₁₋₆, ciano, nitró o ariloxi opcionalmente sustituido; cada uno de dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₃ o halógeno; cada uno de dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano o oxo; cada uno de dicho heteroalquilo está opcionalmente sustituido con fenilo, bencilo o haloalquilo C₁₋₃; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **R¹**, **R²**, **R^{3a}**, **R^{3b}**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **R^d**, **R^e**, **R^f**, **R^g**, **Y**, **Y¹**, **Z**, **Z¹**, **Z²**, **Z³** son como se han definido anteriormente en el presente documento o un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **Z** y **Z¹** son N; **Z²** es **NR^aCR¹R²Ar**; **Z³** es CH₂; **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido; **R¹**, **R^{3a}**, **R^{3b}** y **R^a** son hidrógeno; **R²** es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, (CH₂)₁₋₃**NR^cR^d**, pirrolidin-2-ilo, N-alquilo C₁₋₃, pirrolidin-2-ilo o heteroarilo; y, **R^b** es (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c) hidroxialquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o (e) heterociclilo; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **Z** y **Z¹** son N; **Z²** es **NR^aCR¹R²Ar**; **Z³** es CH₂; **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido; **R¹**, **R^{3a}**, **R^{3b}** y **R^a** son hidrógeno; **R²** es pirazolilo, N-alquil C₁₋₃ pirazolilo, oxadiazolilo o N-alquil C₁₋₃ triazolilo; y, **R^b** es (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c) hidroxialquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o (e) heterociclilo; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **Z** y **Z¹** son N; **Z²** es **NR^aCR¹R²Ar**; **Z³** es CH₂; **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido; **R¹**, **R^{3a}**, **R^{3b}** y **R^a** son hidrógeno; **R²** es pirazolilo, N-alquil C₁₋₃ pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo o N-alquil C₁₋₃ triazolilo; y, **R^b** es tetrahidropiranilo, hidroxialquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; o, un tautómero, estereoisómero o, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que **Z** y **Z¹** son N; **Z²** es **NR^aCR¹R²Ar**; **Z³** es CH₂; **Ar** es fenilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆; **R¹**, **R^{3a}**, **R^{3b}** y **R^a** son hidrógeno; **R²** es pirazolilo, N-alquil C₁₋₃ pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo o N-alquil C₁₋₃ triazolilo; y, **R^b** es tetrahidropiranilo, hidroxialquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; o, un tautómero, estereoisómero o, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **Z** y **Z¹** son N; **Z²** es **NR^aCR¹R²Ar**; **Z³** es CH₂; **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido; **R¹**, **R^{3a}**, **R^{3b}** y **R^a** son hidrógeno; **R²** pirrolidinilo o N-alquil C₁₋₃-pirrolidinilo; **R^b** es (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c) hidroxialquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o (e) heterociclilo; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **Z** y **Z¹** son N; **Z²** es **NR^aCR¹R²Ar**; **Z³** es CH₂; **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido; **R¹**, **R^{3a}**, **R^{3b}** y **R^a** son hidrógeno; **R²** pirrolidinilo o N-alquil C₁₋₃-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo y oxo; y, **R^b** es (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c)

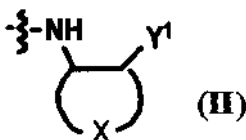
hidroxialquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o (e) heterociclilo; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, en la que Z y Z¹ son N; Z² es NR^aCR¹R²Ar; Z³ es CH₂; Ar es fenilo opcionalmente sustituido; R¹, R^{3a}, R^{3b} y R^a son hidrógeno; R² pirrolidinilo o N-alquil C₁₋₃-pirrolidinilo; R^b es tetrahidropirranilo, hidroxialquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es NR^aR¹R²Ar; Z³ es CH₂; Ar es fenilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆; R¹, R^{3a}, R^{3b} y R^a son hidrógeno; R² pirrolidinilo o N-alquil C₁₋₃-pirrolidinilo; R^b es tetrahidropirranilo, hidroxialquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es NR^aCR¹R²Ar; Z³ es CH₂; Ar es heteroarilo opcionalmente sustituido; R¹, R^{3a}, R^{3b} y R^a son hidrógeno; R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, (CH₂)₁₋₃NR^cR^d, pirrolidin-2-ilo, N-alquilo C₁₋₃, pirrolidin-2-ilo o heteroarilo, en el que dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, N-alquil C₁₋₃-pirazol, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazol, indolilo, benzoxazol, benzotiazol, triazolilo y triazinilo; y, R^b es (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c) hidroxialquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o (e) heterociclilo; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es NR^aCR¹R²Ar; Z³ es CH₂; Ar es heteroarilo opcionalmente sustituido, en el que dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, N-alquil C₁₋₃-pirazol, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazol, indolilo, benzoxazol, benzotiazol, triazolilo y triazinilo; R¹, R^{3a}, R^{3b} y R^a son hidrógeno; R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, (CH₂)₁₋₃NR^cR^d pirrolidin-2-ilo, N-alquilo C₁₋₃, pirrolidin-2-ilo o heteroarilo; y, R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o tetrahidropirranilo; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; Y¹ es -Ar, -OAr, -S(O)₀₋₂Ar o -NR^aAr en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido; Z³ es CH₂; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; X es CH₂NR^eCH₂; R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; Y¹ es Ar; Ar es fenilo opcionalmente sustituido; Z³ es CH₂; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; y, R^b es (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c) hidroxialquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o (e) heterociclilo; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; X es CH₂NR^eCH₂; R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; Y¹ es Ar; Ar es fenilo opcionalmente sustituido o; Z³ es CH₂; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; y, R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₆ o tetrahidropirranilo; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; X es CH₂NR^eCH₂; R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; Y¹ es Ar; Ar es fenilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆; Z³ es CH₂; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; y, R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o tetrahidropirranilo; o, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; X es CH₂NR^eCH₂; R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; Y¹ es -OAr; Ar es fenilo opcionalmente sustituido; Z³ es CH₂; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; y, R^b es (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c) hidroxialquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o (e) heterociclilo; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; X es CH₂NR^eCH₂; R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; Y¹ es -OAr; Ar es fenilo opcionalmente sustituido; Z³ es CH₂; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; y, R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o tetrahidropirano; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; X es CH₂NR^eCH₂; R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; Y¹ es -S(O)₀₋₂Ar; Ar es fenilo opcionalmente sustituido; Z³ es CH₂; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; y, R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o tetrahidropirano; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; X es CH₂NR^eCH₂; R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; Y¹ es -SAr; Ar es fenilo opcionalmente sustituido; Z³ es CH₂; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o tetrahidropirano; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; X es CH₂NR^eCH₂; R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; Y¹ es -NR⁹Ar; Ar es fenilo opcionalmente sustituido; Z³ es CH₂; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; y, R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o tetrahidropirano; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; X es CH₂NR^eCH₂; R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; Y¹ es -NR⁹Ar; R⁹ es hidrógeno; Ar es fenilo opcionalmente sustituido; Z³ es CH₂; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; y, R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o tetrahidropirano; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; X es (CH₂)₁₋₃₄; Z³ es CH₂; Y¹ es Ar; Ar es fenilo opcionalmente sustituido; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; y, R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o tetrahidropirano; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; Z³ es CH₂; X es (CH₂)₃; Y¹ es Ar; Ar es fenilo opcionalmente sustituido; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; y, R^b es (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c) hidroxialquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o (e) heterociclilo; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z y Z¹ son N; Z² es la fórmula II; Z³ es CH₂; X es (CH₂)₃; Y¹ es -OAr; Ar es fenilo opcionalmente sustituido; R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; R^b es (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c) hidroxialquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o (e) heterociclilo; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z es N y Z¹ es CH; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z es N; Z¹ es CH; y Z² es NR^aCR¹R²Ar; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z es N; Z¹ es CH; Z² es la fórmula II; X es CH₂NR^eCH₂; y, R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

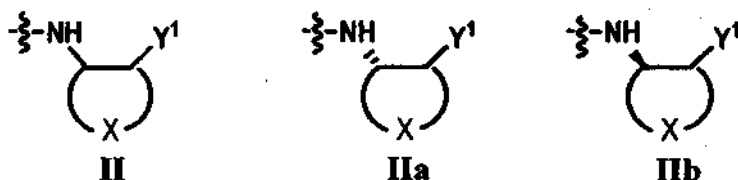
En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z es N; Z¹ es CH y Z² es CH₂CR¹R²Y; o un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que Z es N; Z¹ es CH; Z² es NR^aCR¹R²Ar; Z³ es CH₂; Ar es fenilo opcionalmente sustituido; R¹, R^{3a}, R^{3b} y R^a son hidrógeno; R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, (CH₂)₁₋₃NR^cR^d, pirrolidin-2-ilo, N-alquilo C₁₋₃, pirrolidin-2-ilo o heteroarilo, en el que dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, N-alquil C₁₋₃-pirazol, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazol, indolilo, benzoxazol, benzotiazol, triazolilo y triazinilo; y, R^b es (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c) hidroxialquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o (e) heterociclilo; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **Z** es N; **Z¹** es CH; **Z²** es **NR^aCR¹R²Ar**; **Z³** es CH₂; **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido; **R¹**, **R^{3a}**, **R^{3b}** y **R^a** son hidrógeno; **R²** es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, (CH₂)₁₋₃**NR^eR^d**, pirrolidin-2-ilo, N-alquilo C₁₋₃, pirrolidin-2-ilo o heteroarilo, en el que dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, N-alquil C₁₋₃-pirazol, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazol, indolilo, benzoxazol, benzotiazol, triazolilo y triazinilo; y, **R^b** es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o tetrahidropiranilo; o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **Z³** es O; **Z** es **CR^g**; y, **R^{3a}** y **R^{3b}** son hidrógeno, o, un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **Z³** es O; **Z** es **CR^g**; **Z¹** es N; **Z²** es **NR^aCR¹R²Ar**; **R^{3a}**, **R^{3b}** y **R^g** son hidrógeno; **R²** es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆; **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido; y, **R^b** es (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c) hidroxialquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o (e) heterociclilo; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **Z³** es O; **Z** es **CR^g**; **R^{3a}**, **R^{3b}** y **R^g** son hidrógeno; **Z¹** es N; **Z²** es la fórmula II; **X** es CH₂**NR^eCH₂**; **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido; y, **R^b** es (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) haloalquilo C₁₋₆, (c) hidroxialquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o (e) heterociclilo; o, un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización, **Z** es N y **Z³** es CH.
- En otra realización, **Z** es CH y **Z³** es O.
- En otra realización, **Z** es N y **Z³** es C=O.
- En otra realización, **Z** se selecciona entre CH y N. En otra realización, **Z** es CH. En otra realización, **Z** es N.
- En otra realización, **Z¹** se selecciona entre CH y N. En otra realización, **Z¹** es CH. En otra realización, **Z¹** es N.
- En otra realización, **R^{3a}** y **R^{3b}** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno e hidroxilo. En otra realización, **R^{3a}** y **R^{3b}** son hidrógeno. En otra realización, **R^{3a}** es hidrógeno y **R^{3b}** es hidroxilo. En otra realización, **R^{3a}** y **R^{3b}** son F.
- En otra realización, **Z²** es **NR^aCR¹R²Y**. En ciertas realizaciones, **R^a** es hidrógeno o metilo. En ciertas realizaciones, **R¹** se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, (CH₂)₁₋₃OC(=O)**R^f**, (CH₂)₁₋₃**NR^eR^d**, ciano-alquilo C₁₋₃, alquilsulfonil C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, N-alquil C₁₋₃-carbamoilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido en el que dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y triazolilo, y heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido en el que dicho heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, morfolinilo y piperidinilo, en el que el alquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, OH, acetilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, y en el que el alcoxi está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₃. En ciertas realizaciones, **R^c** y **R^d** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, C(=O)**R^e**, S(=O)₂alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ y pirimidinilo, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con OH. En ciertas realizaciones, **R^e** es alquilo C₁₋₃. En ciertas realizaciones, **R^e** es metilo. En ciertas realizaciones, **R^c** y **R^d** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, C(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, ciclopropilmetilo, pirimidin-2-ilo y pirimidin-4-ilo. En ciertas realizaciones, **R^f** se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con NH₂. En ciertas realizaciones, **R^f** se selecciona entre metilo, CH(NH₂)CH(CH₃)₂ y metoximetilo. En ciertas realizaciones, **R¹** está en la configuración (S). En ciertas realizaciones, **R¹** está en la configuración (R). En ciertas realizaciones, **R¹** se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, CH₂CF₃, CF₃, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂OCH₃, C(CH₃)₂OH, CH₂OCH₂CH₂OCH₃, CH(OH)CH₂CH₃, CH₂OCH₂CH₃, CH₂OCH(CH₃)₂, CH(OH)CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH(CH₃)OCH₃, ciclopropilo, ciclopentilo, CH₂OC(=O)CH₃, CH₂OC(=O)C(CH₃)₃, CH₂OC(=O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, CH₂OC(=O)CH₂OCH₃, CH₂CH₂NH₂, CH₂NH₂, CH₂CH₂NHCH₃, CH₂NHCH₃, CH₂NHCH₂CH₃, CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂, CH₂NHCH₂CH₂OH, CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, CH₂NHC(=O)CH₃, CH₂NHS(=O)₂CH₃, CH₂NHCH₂(ciclopropilo), CH₂NH(pirimidin-4-ilo), CH₂CH₂NHC(=O)CH₃, CH₂CH₂CN, CH₂CN, CH₂CH₂SO₂CH₃, C(=O)NHCH₃, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 2H-pirazol-3-ilo, 2-metil-2H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, benzooxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, 2-metiloxazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 3-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-ilo (4H-[1,2,4]triazol-3-il)metilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 5,5-dimetilpirrolidin-2-ilo, 1-acetil-pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, morfolin-2-ilo, piperidin-2-ilo,

piperidin-2-ilmetilo y piperidin-4-ilo. En ciertas realizaciones, **R**² es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀. En ciertas realizaciones, **R**² está en la configuración (S). En ciertas realizaciones, **R**² está en la configuración (R). En ciertas realizaciones, **R**² es hidrógeno o metilo. En ciertas realizaciones, **R**¹ y **R**² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, **R**¹ y **R**² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆, en el que la amina cíclica se selecciona entre piperidinilo y pirrolidinilo. En ciertas realizaciones, **R**¹ y **R**² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆, en el que la amina cíclica se selecciona entre piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo y 1-metilpiperidin-4-ilo. En ciertas realizaciones, **R**¹ y **R**^a junto con el átomo de carbono al que están unidos forman una amina cíclica, en el que la amina cíclica se selecciona entre pirrolidinilo, azetidinitilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo.

En ciertas realizaciones, **Y** es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, acilamino C₁₋₆ y ciano, en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en benzotiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, piridinilo, oxazolilo y tiazolilo. En ciertas realizaciones, **Y** es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con halógeno, metilo, CF₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₃CF₃, SCH₃, SCF₃, NHC(=O)CH₃, C(CH₃)₂CN o CN, en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en benzotiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, piridinilo, oxazolilo y tiazolilo. En ciertas realizaciones, **Y** es arilo opcionalmente sustituido con F, Cl, metilo, CF₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, SCH₃, SCF₃, NHC(=O)CH₃, C(CH₃)₂CN o CN. En ciertas realizaciones, **Y** es heteroarilo opcionalmente sustituido con metilo, F, Cl, OCH₃ o CF₃, en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en benzotiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, piridinilo, oxazolilo y tiazolilo. En ciertas realizaciones, **Y** se selecciona entre fenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 6-fluorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-3-trifluorometoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxifenilo, 4-cloro-2,5-difluorofenilo, 3-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-difluorometoxifenilo, 3-acetilaminofenilo, 4-cianofenilo, 4-metilsulfanilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-metil-3-trifluorometilfenilo, 4-(ciano-dimetil-metil)fenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,2,2-trifluoroetoxifenilo, 3-cloro-4-cianofenilo, 4-ciano-3-trifluorometilfenilo, 3,4-dicianofenilo, 4-ciano-3-metilfenilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 5-fluoro-1H-indol-2-ilo, 1H-benzoimidazol-2-ilo, 1-benzotiazol-2-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 5-cloropirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, oxazol-5-ilo, y tiazol-2-ilo. En ciertas realizaciones, **Y** se selecciona entre fenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-3-trifluorometoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxifenilo, 4-cloro-2,5-difluorofenilo, 3-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-difluorometoxifenilo, 3-acetilaminofenilo, 4-cianofenilo, 4-metilsulfanilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-metil-3-trifluorometilfenilo, 4-(ciano-dimetil-metil)fenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,2,2-trifluoroetoxifenilo, 3-cloro-4-cianofenilo, 4-ciano-3-trifluorometilfenilo, 3,4-dicianofenilo y 4-ciano-3-metilfenilo. En ciertas realizaciones, **Y** se selecciona entre 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 5-fluoro-1H-indol-2-ilo, 1H-benzoimidazol-2-ilo, 1-benzotiazol-2-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 5-cloropirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, oxazol-5-ilo, y tiazol-2-ilo.



En otra realización, **Z**² es la fórmula (II), en la que **X** es (CH₂)₁₋₃ o CH₂NR^eCH₂. En ciertas realizaciones, **X** es CH₂. En ciertas realizaciones, **X** es CH₂NR^eCH₂. En ciertas realizaciones, **R**^e se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃. En ciertas realizaciones, **R**^e se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas realizaciones, **Y**¹ se selecciona entre fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo y 4-difluorometoxifenilo. En ciertas realizaciones, **Y**¹ está en la configuración (S). En ciertas realizaciones, **Y**¹ está en la configuración (R). En otra realización, **Z**² es la fórmula (IIa). En otra realización, **Z**² es la fórmula (IIb).

En otra realización, Z^2 es $CH_2CR^1R^2Y$. En ciertas realizaciones, R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} y $(CH_2)_{1-3}NR^cR^d$. En ciertas realizaciones, R^c y R^d son hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, propilo y CH_2NH_2 . En ciertas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, Y se selecciona entre 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo y 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo.

En otra realización, Z^3 se selecciona entre CH y O. En otra realización, Z^3 es CH. En otra realización, Z^3 es O.

En otra realización, ' R^b ' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , opcionalmente sustituido arilo o aril-alquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, en el que dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en isoxazol, piridinilo, piridona, pirimidinilo, pirazinilo, pirazol, tiazolilo, triazolilo, N-alquil C_{1-6} -pirazolilo, N-bencilpirazolilo, N-alquil C_{1-6} triazolilo y 2-oxo-tetrahidroquinolin-6-ilo; heterociclilo o heterocicliil-alquilo C_{1-6} , en el que dicho heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, N-alquil C_{1-6} -piperidinilo y N-alquil C_{1-6} -2-oxo-pirrolidinilo; y cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} ; en el que el alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con OH, oxo (excepto en anillos aromáticos), halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} , bencilo, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el fenilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno o alquilo C_{1-4} . En otra realización, R^b está en la configuración (S). En otra realización, R^b está en la configuración (R). En otra realización, R^b se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroximetilpropilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, acetilo, 2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroximetil-etilo, 2-fluoro-1-metil-etilo, 2-fluoro-1-fluorometil-etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, ciclopropilmetilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 2,2-difluoro-1-metil-etilo, 4-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2-o-tolilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 2-clorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-trifluorometilfenilo, 4-ciano-2-fluorofenilo, pirimidin-5-ilo, 4-metilpirimidin-5-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 6-metilpirimidin-4-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 4-cloropiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-etoxipiridin-4-ilo, 2-ciclopropilpiridin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 2-etil-2H-pirazol-3-ilo, 1-bencil-1H-pirazol-4-ilo, 2-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-isopropil-2H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, 1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-cloropirazin-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, 2-metil-tetrahidropiran-4-ilo, 2,2-dimetil-tetrahidropiran-4-ilo, 2-hidroximetiltetrahidropiran-4-ilo, 3-fluorotetrahidropiran-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, ciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 3,3-difluorociclopentilo, 4-hidroxiciclohexilo, 3,3-difluorociclobutilo, 3-hidroxiciclobutilo y 4,4-difluorociclohexilo. En otra realización, R^b es (S)-2-hidroxi-1-metil-etilo. En otra realización, R^b es (S)-1-hidroximetil-propilo. En otra realización, R^b es (1S,3S)-3-hidroxiciclopentilo. En otra realización, R^b es tetrahidropiran-4-ilo. En otra realización, R^b se selecciona entre (S)-2-hidroxi-1-metil-etilo, (S)-1-hidroximetil-propilo, (1S,3S)-3-hidroxiciclopentilo y tetrahidropiran-4-ilo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto seleccionado entre la TABLA I o II o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la TABLA I o II.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto seleccionado entre la TABLA I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto seleccionado entre la TABLA II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I seleccionado entre los siguientes compuestos:

[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-fluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico,

4-ciano-3-fluoro-bencilamida del ácido 2-(3,3,3-trifluoro-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico,

[(1S,2R)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico,

[1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(3-hidroxi-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico,

[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico,

- [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 5 [(R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolina-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolina-7-carboxílico;
- 10 [1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolina-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 15 [(S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 20 [(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolina-7-carboxílico;
- 25 [(S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (S)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolina-7-carboxílico;
- [(R)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 30 [(S)-1-(4-difluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(4,4-difluoro-ciclohexilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 35 metil-(1-fenil-etil)-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 [1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 [(S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4,4-difluoro-ciclohexilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4,4-difluoro-ciclohexilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 50 [1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 [1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(4-difluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 60 (4-fenil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 65 [(R)-1-(3-cloro-4-ciano-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

- [(*R*)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 5 [(*R*)-1-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 3,4-diciano-bencilamida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 10 [1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-metil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolina-7-carboxílico;
- [(*R*)-1-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 15 [1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-metil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolina-7-carboxílico;
- [(*R*)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (*R*)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 [(*R*)-1-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (*R*)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 [1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2-dimetil-tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2-dimetil-tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 30 [(*S*)-1-(4-difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(*R*)-1-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 35 [4-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 [(*R*)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-piperidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(*R*)-1-(4-ciano-3-metil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 [(*R*)-1-(3-cloro-4-ciano-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(*R*)-1-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 50 [(*R*)-1-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(*R*)-1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 [(*R*)-1-(4-difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (*R*)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolina-7-carboxílico;
- 60 [(*R*)-1-(4-difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (*S*)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolina-7-carboxílico;
- [(*R*)-1-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (*R*)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolina-7-carboxílico;
- 65 [(*R*)-1-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (*S*)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-

quinazolina-7-carboxílico;

{(R)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propil}-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-(R)-piperidin-2-il-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-1-(4-ciano-3-metil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-(R)-piperidin-2-il-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(S)-3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopentil-metil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

(2-Piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;

[(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;

[(S)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;

3-{1-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carbonil]-pirrolidin-2-il}-benzonitrilo;

[(S)-(3,4-dicloro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(S)-morfolin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-morfolin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-morfolin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(S)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-morfolin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-piperidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piperidin-4-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-(R)-piperidin-2-il-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

- [(*R*)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 5 [(*R*)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(*R*)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 10 [(*S*)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(*R*)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 15 [(*R*)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-4-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(*S*)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-4-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 [(*S*)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3,4-dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 [(*R*)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-Etil-2H-pirazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 30 [(3,4-dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3-amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil)-amida del ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 35 [(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(*S*)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-isopropil-2H-pirazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 [(*S*)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-isopropil-2H-pirazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 [(*S*)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(*R*)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 50 [(*S*)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3,4-dicloro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 [(4-cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 60 [(*R*)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(*S*)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-isoxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 65

	[(3,4-dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
5	[(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
	[(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
10	[(<i>R</i>)-1-(3,4-dicloro-fenil)-2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
	[(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-oxazol-5-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
15	[(<i>S</i>)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido (<i>R</i>)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;		
20	[(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
	[(<i>S</i>)-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
25	[(<i>R</i>)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
	[(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
30	[(<i>R</i>)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
	[(<i>R</i>)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(5-cloro-pirazin-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
35	[(<i>S</i>)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(Pirimidin-5-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
40	[(<i>S</i>)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(5-cloro-pirazin-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
	[(<i>S</i>)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-cloro-piridin-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
45	[(<i>R</i>)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;		
50	[(<i>S</i>)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del ácido	2-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
	[(<i>S</i>)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del ácido	2-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
55	[(<i>S</i>)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del ácido	2-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
	[(<i>S</i>)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del ácido	2-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
60	[(<i>S</i>)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del ácido	2-(4-metil-pirimidin-5-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
	[(<i>S</i>)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del ácido	2-(2-cloro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
65			

	[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del	ácido	2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
5	[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del	ácido	2-(4-cloro-3-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
	[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del	ácido	2-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
10	[(S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del	ácido	2-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
15	[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del	ácido	2-(2-metil-piridin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
	[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del	ácido	2-(2-metil-piridin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
20	[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del	ácido	7-(4-fluoro-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
	[(R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida	del	ácido	7-(2-metil-piridin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
25	[(S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del	ácido	2-o-tolilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
30	[(S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del	ácido	2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
	[(1S,2S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida	del	ácido	2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
35	[3-amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida	del	ácido	2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
	[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etil]-amida	del	ácido	2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
40	[(S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida	del	ácido	2-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
45	[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(pirimidin-4-ilamino)-etil]-amida	del	ácido	2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
	[(S)-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(6-metoxi-piridin-2-il)-metil]-amida	del	ácido	2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
50	[(R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida	del	ácido	7-(2-ciclopropil-piridin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
	[3-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida	del	ácido	2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
55	[(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida	del	ácido	2-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
60	[(3S,4R)-4-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida	del	ácido	2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
	[(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida	del	ácido	2-o-tolilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
65	[(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida	del	ácido	2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

- [(S)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 5 [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3S,4R)-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 10 [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 15 [(R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (benzotiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 (benzooxazol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (1H-indol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 30 (1H-indol-6-ilmetil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (5-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (1-benzotiazol-2-il-etil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 35 (1H-indol-6-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (1H-indol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 (1H-indol-7-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 [1-(1H-benzimidazol-2-il)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (1-metil-1H-indol-6-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 50 (1H-indol-6-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (5-fluoro-1H-indol-2-il-metil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 [(R)-1-(1H-indol-6-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 60 [(S)-1-(1H-indol-6-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (1-benzotiazol-2-il-etil)-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 65 [1-(H-benzimidazol-2-il)-etil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(*S*)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido (*R*)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;

5 [(*R*)-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (*R*)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(3*R*,4*R*)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

10 [(3*S*,4*S*)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

o un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización de la presente invención se proporciona un método de inhibición de la actividad de la proteína quinasa ERK en una célula que comprende tratar la célula con un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **R¹**, **R²**, **R^{3a}**, **R^{3b}**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **R^d**, **R^e**, **R^f**, **R^g**, **Y**, **Y¹**, **Z**, **Z¹**, **Z²**, **Z³** son como se han definido anteriormente en el presente documento o un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, en la que **R¹**, **R²**, **R^{3a}**, **R^{3b}**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **R^d**, **R^e**, **R^f**, **R^g**, **Y**, **Y¹**, **Z**, **Z¹**, **Z²**, **Z³** son como se han definido anteriormente en el presente documento o un tautómero, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la actividad de la proteína quinasa ERK en un paciente que lo necesite.

25 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que **R¹**, **R²**, **R^{3a}**, **R^{3b}**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **R^d**, **R^e**, **R^f**, **R^g**, **Y**, **Y¹**, **Z**, **Z¹**, **Z²**, **Z³** son como se han definido anteriormente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o mejora de la gravedad de un trastorno hiperproliferativo en un paciente que lo necesite.

30 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o mejora de la gravedad de un trastorno hiperproliferativo, en el que dicho trastorno hiperproliferativo se selecciona entre el grupo que consiste en adenoma, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma epidérmico, carcinoma folicular, cáncer del tracto genitourinario, glioblastoma, enfermedad de Hodgkin, cánceres de cabeza y cuello, hepatoma, queratoacantoma, cáncer de riñón, carcinoma macrocítico, leucemias, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón, trastornos linfoides, melanoma y cáncer de piel no melanoma, síndrome mielodisplásico, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, carcinoma papilar, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, carcinoma microcítico, cáncer testicular, tetracarcinomas, cáncer de tiroides, y carcinoma indiferenciado.

40 En otra realización el trastorno hiperproliferativo es melanoma.

En otra realización el trastorno hiperproliferativo es cáncer pancreático.

En otra realización el trastorno hiperproliferativo es cáncer de tiroides.

45 En otra realización el trastorno hiperproliferativo es cáncer colorrectal.

En otra realización el trastorno hiperproliferativo es cáncer de pulmón.

50 En otra realización el trastorno hiperproliferativo es cáncer de mama.

En otra realización el trastorno hiperproliferativo es cáncer de ovario.

En otra realización el trastorno hiperproliferativo es leucemia mielógena aguda.

55 En otra realización el trastorno hiperproliferativo es leucemia mielomonocítica crónica.

En otra realización el trastorno hiperproliferativo es leucemia mielógena crónica.

60 En otra realización el trastorno hiperproliferativo es mieloma múltiple.

En otra realización el trastorno hiperproliferativo es leucemia mieloide.

65 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su administración conjunta con al menos un agente quimioterapéutico distinto usado para tratar o mejorar un trastorno hiperproliferativo para el tratamiento o la mejora de la gravedad de

un trastorno hiperproliferativo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la mejora de la gravedad de un trastorno inflamatorio.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la mejora de la gravedad de dolor.

En ciertas realizaciones, el trastorno inflamatorio se puede seleccionar entre artritis, dolor de la parte inferior de la espalda, enfermedad inflamatoria del intestino, reumatismo.

En otra realización de la presente invención se proporciona una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las abreviaturas usadas habitualmente incluyen: acetilo (Ac), acuoso (ac.), atmósferas (Atm), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-*tert*-butilo o anhídrido de boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), Número de Registro de Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil diimidazol (CDI), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-*iso*-propilo (DIAD), hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), difenilfosforil azida (DPPA), N,N-dimetil acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), éster de etilo del ácido 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxílico (EEDQ), éter dietílico (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio ácido acético (HATU), ácido acético (HOAc), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (HOAt), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), *iso*-propanol (IPA), diisopropilamida de litio (LDA), metanol (MeOH), punto de fusión (pf), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (ms), metil *tert*-butil éter (MTBE), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pyr), temperatura ambiente (ta o TA), saturado (sat.), *tert*-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), trietilamina (TEA o Et₃N), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía en capa fina (TLC), tetrahidrofurano (THF), tetrametiletilendiamina (TMEDA), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional que incluye los prefijos normal (*n*-), *iso* (*i*-), secundario (*sec*-), *terciario* (*terc*-) y *neo*- tiene su significado habitual cuando se usa con un resto alquilo. (J. Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

Compuestos y preparación

En las siguientes Tablas se proporcionan ejemplos de compuestos representativos dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y preparaciones que siguen a continuación se proporcionan para permitir que los expertos en la materia puedan comprender y poner en práctica con mayor claridad la presente invención. No se deberían considerar como limitantes del alcance de la invención, sino únicamente como ilustrativos y representativos de la misma.

Si existe una discrepancia entre una estructura representada y el nombre dado de esa estructura, se ha de otorgar mayor valor a la estructura representada. Además, si se indica la estereoquímica de una estructura o de una parte de una estructura, por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, se ha de interpretar que la estructura o la parte de la estructura incluye la totalidad de los estereoisómeros de la misma. En el presente documento se usa el siguiente sistema de numeración.

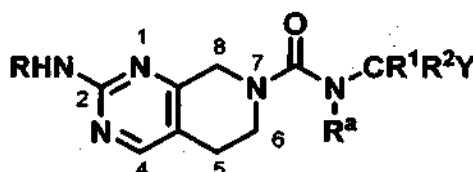
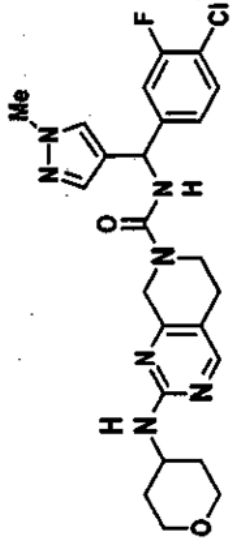
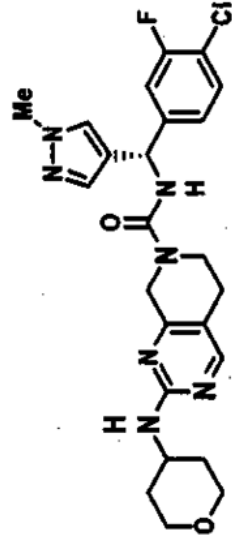
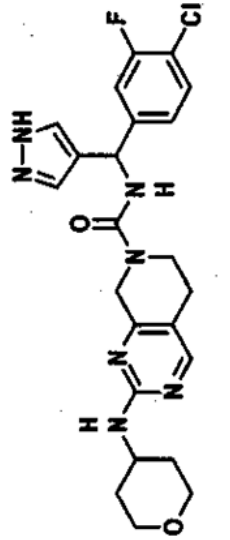
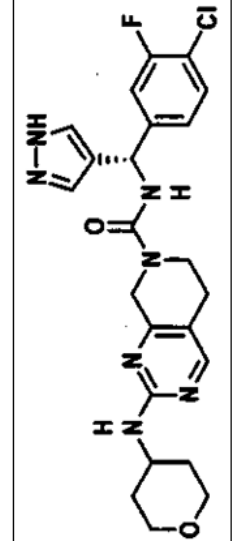
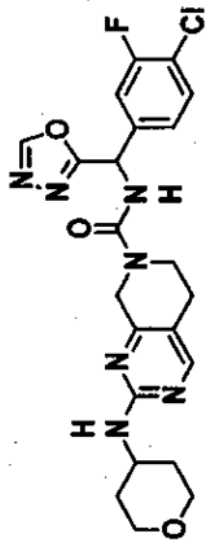
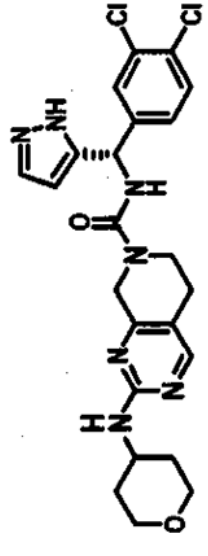
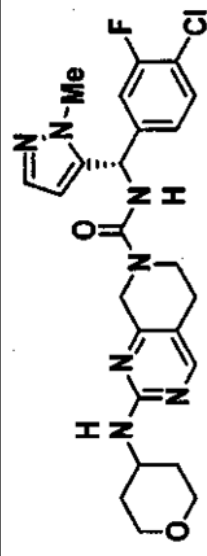
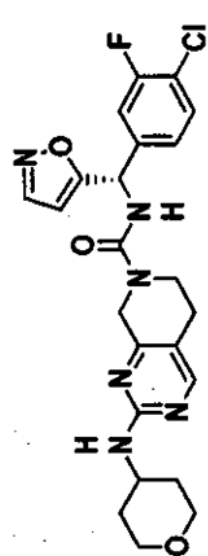
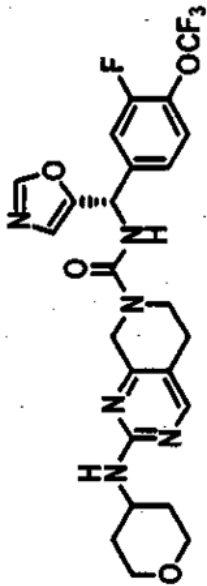
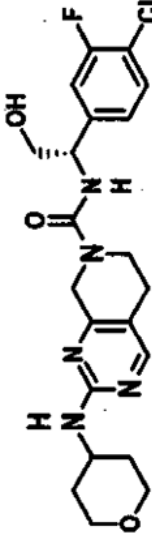
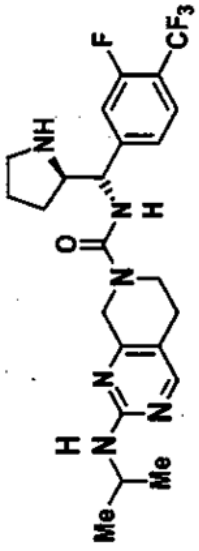
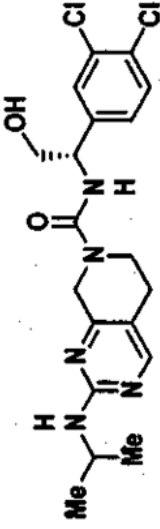
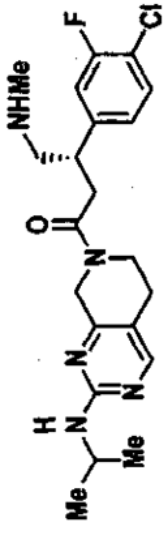


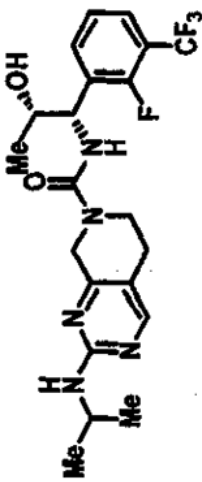
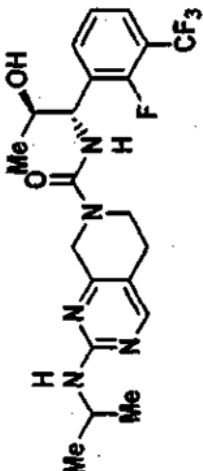
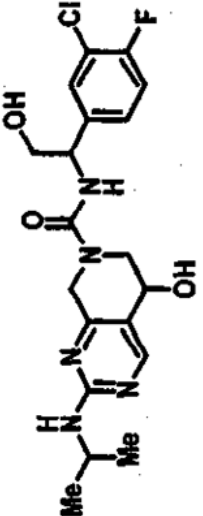
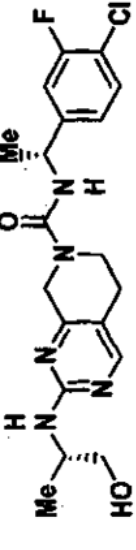
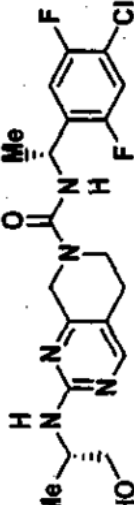
TABLA 1

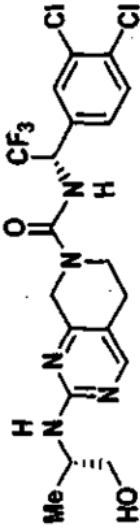
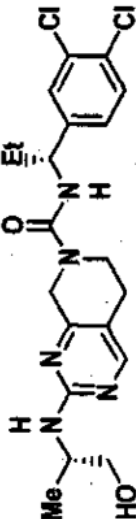
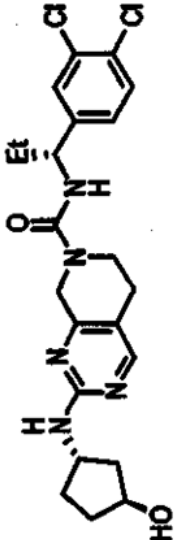
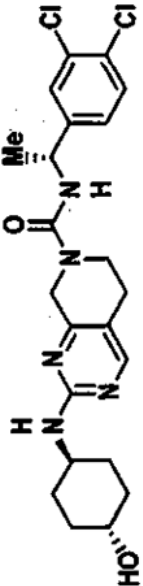
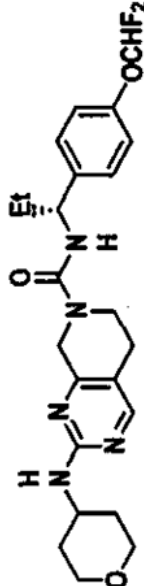
-1		[(S)-(3,4-Dicloro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
-2		[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
-3		[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
-4		[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

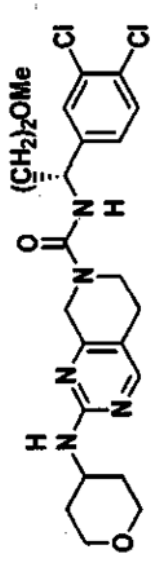
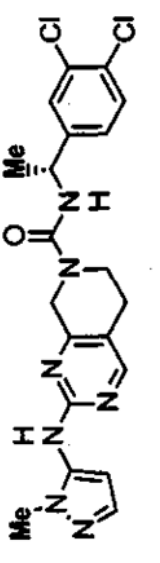
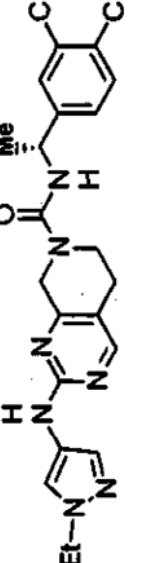
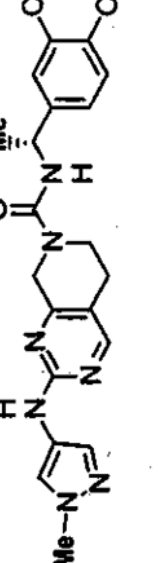
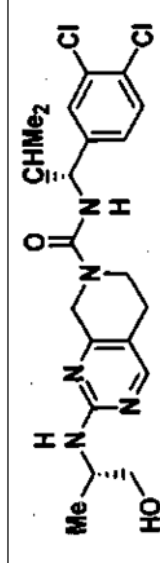
I-5		[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-6		[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-7		[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-8		[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

I-9		[(4-Chloro-3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-10		[(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-11		[(S)-(4-Chloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-12		[(4-Chloro-3-fluoro-fenil)-isoxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

I-13		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-14		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-15		[(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(R)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-16		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-17		(S)-3-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-metilamino-butan-1-ona

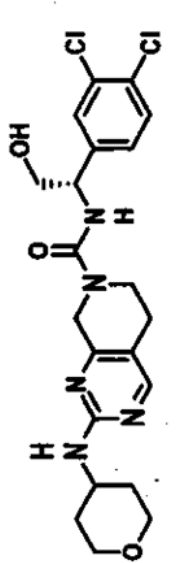
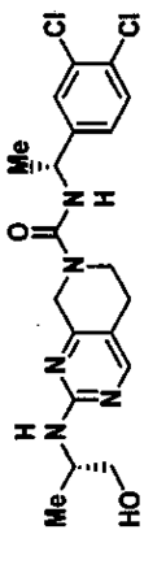
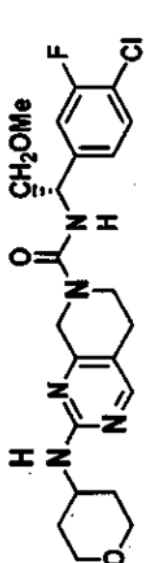
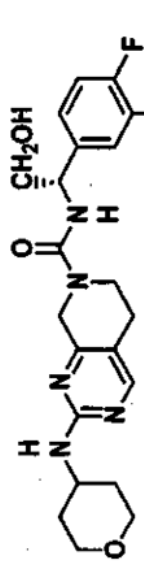
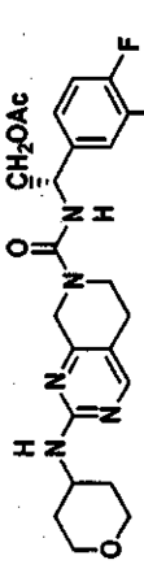
I-18		[(1S,2S)-1-(2-Fluoro-3-(trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-19		[(1S,2R)-1-(2-Fluoro-3-(trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-20		[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 5-hidroxi-2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-21		[(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-22		[(R)-1-(4-Cloro-2,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

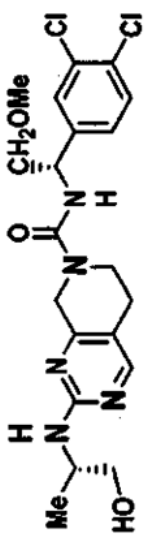
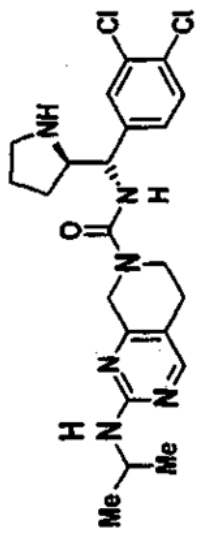
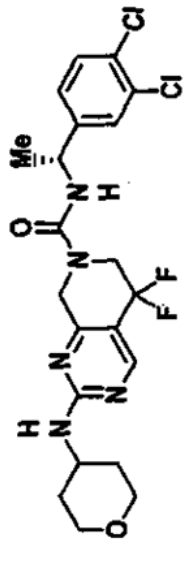
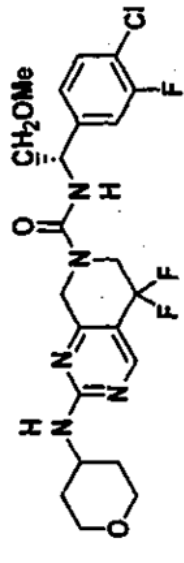
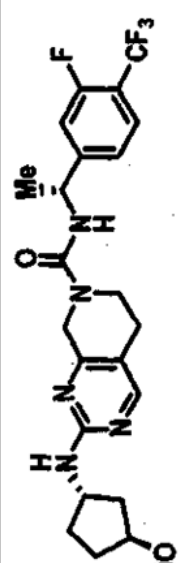
I-23		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-24		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-25		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-26		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-27		[(R)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

I-28		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metoxi-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-29		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-30		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-31		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-32		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

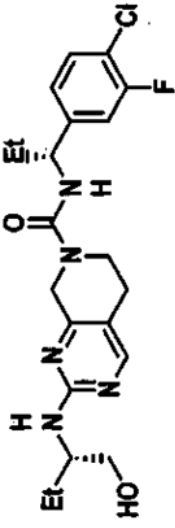
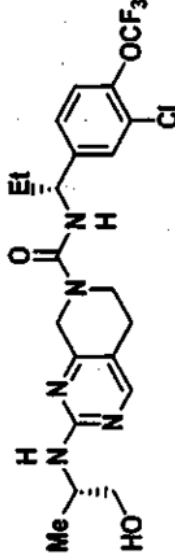
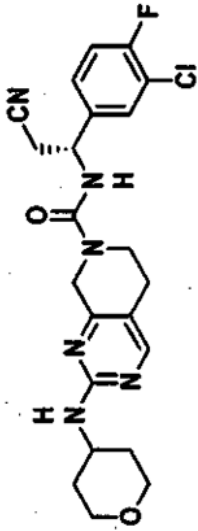
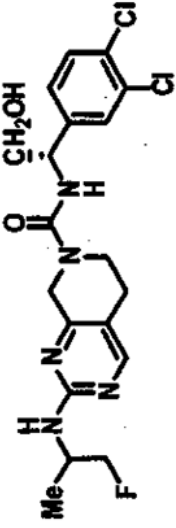
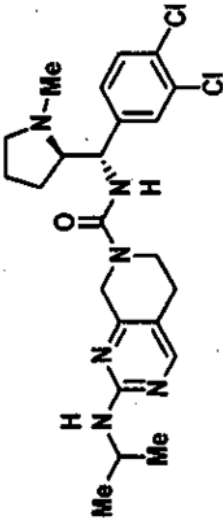
I-33		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-34		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-35		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-etoxi-piridin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-36		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-piridin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-37		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

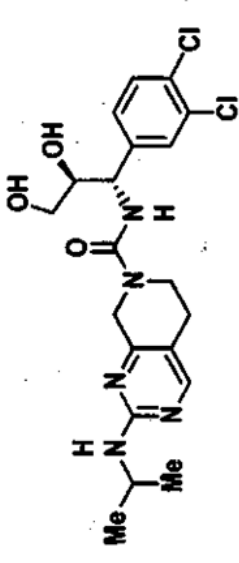
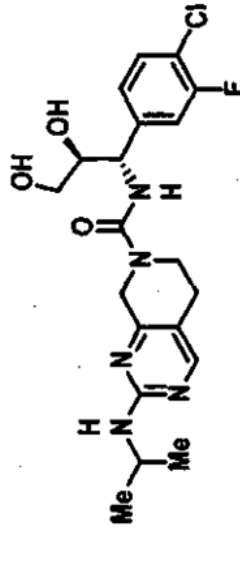
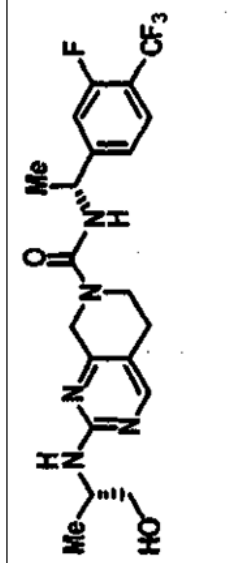
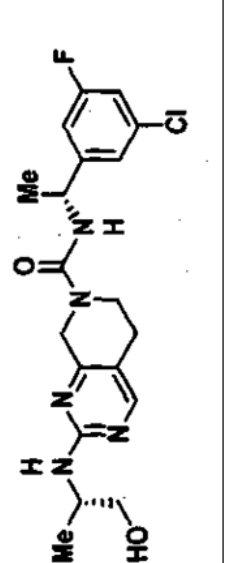
I-38		[(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-39		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-40		[(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-41		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-42		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

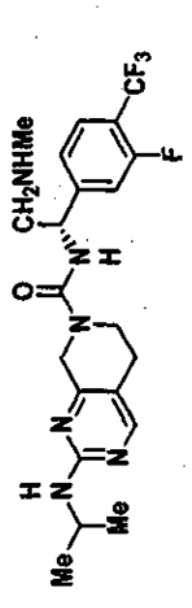
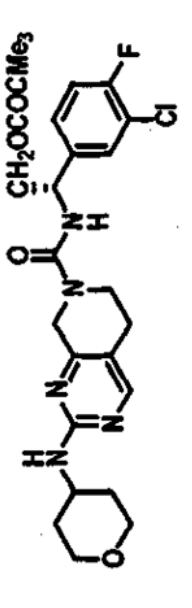
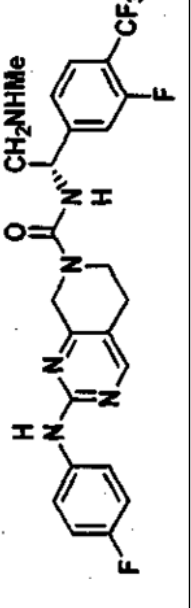
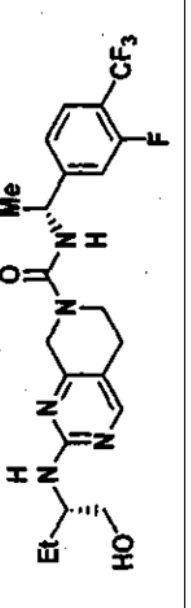
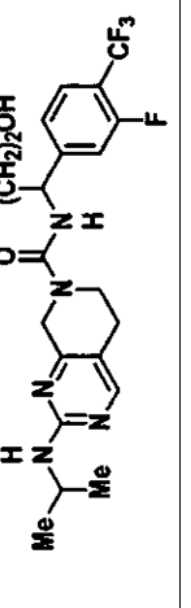
I-43		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-44		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-45		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-46		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-47		Éster de (S)-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carbonil]-amino]-etil del ácido acético

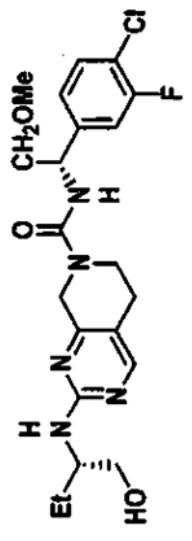
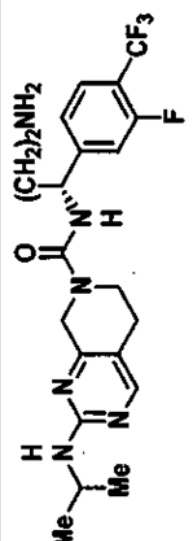
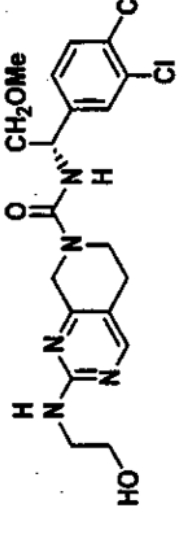
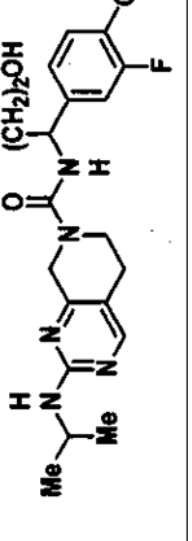
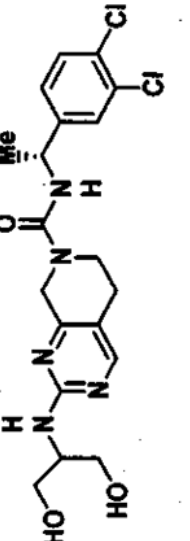
I-48		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-49		[(S)-(3,4-Dicloro-fenil)-(R)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-50		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5,5-difluoro-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-51		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-metoxietil]-amida del ácido 5,5-difluoro-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-52		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

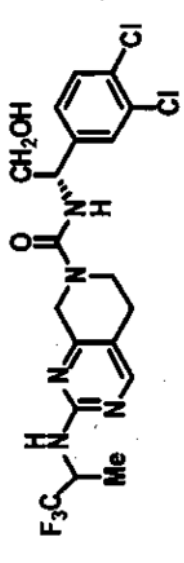
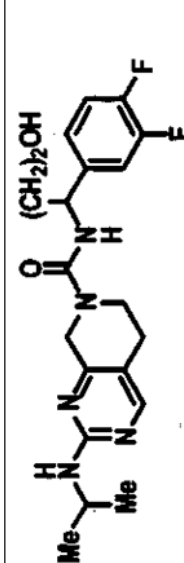
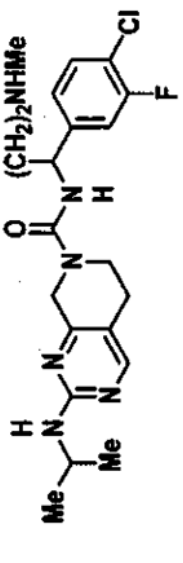
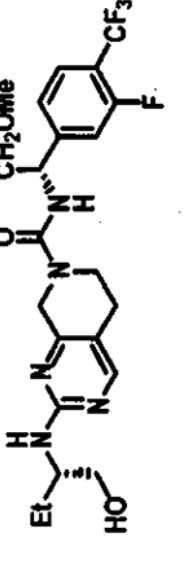
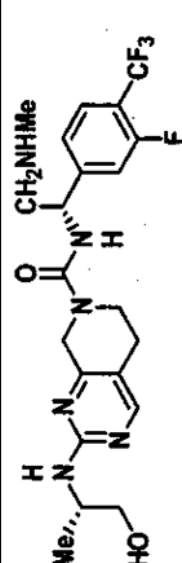
I-53		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 5,5-difluoro-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-54		Éster de (S)-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carbonil]-amino]-etil del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico
I-55		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-56		Éster de (S)-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carbonil]-amino]-etil del ácido metoxi-acético

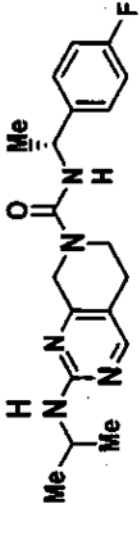
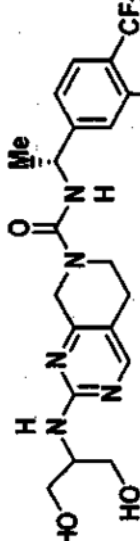
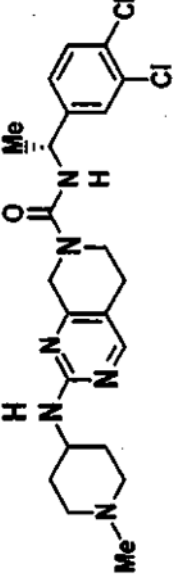
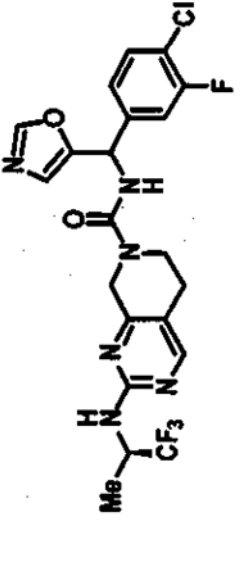
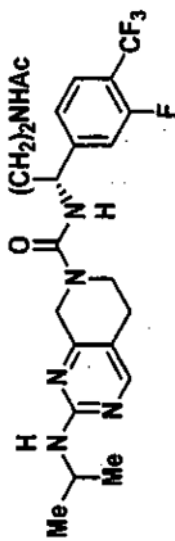
I-57		[(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroxi-metil-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-58		[(R)-1-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-59		[(R)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-ciano-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-60		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((R)-2-fluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-61		2-Isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico ácido [(S)-(3,4-dicloro-fenil)-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-metil]-amida

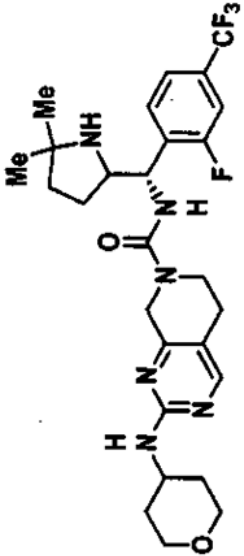
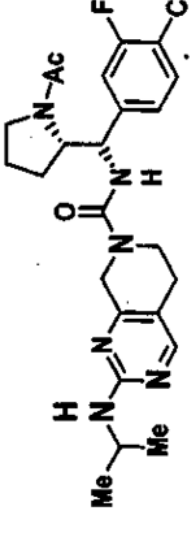
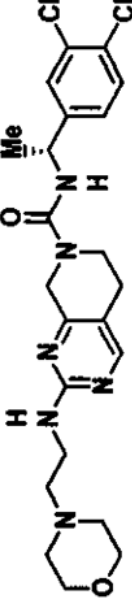
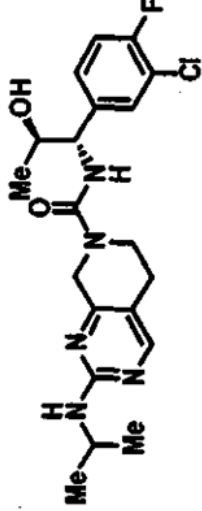
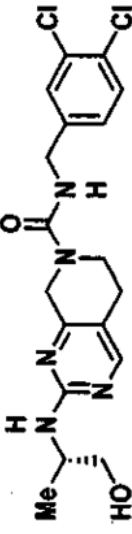
I-62		[(1S,2S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2,3-dihidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-63		[(1S,2S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2,3-dihidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-64		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-65		[(R)-1-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

I-66		[(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-67		Éster de (S)-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carbonil]-amino]-étilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico
I-68		[(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-69		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroxi-metil-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-70		[1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

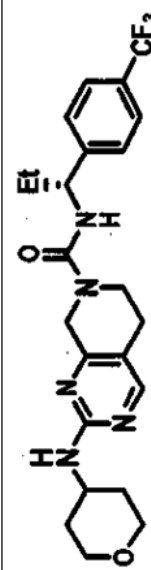
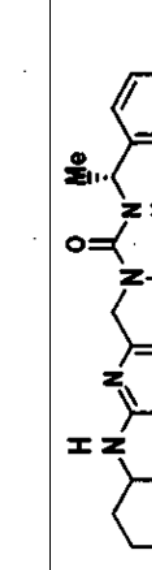
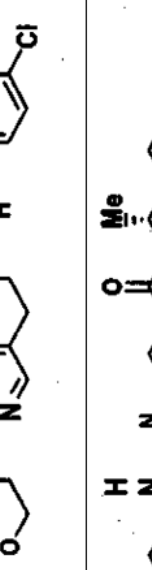
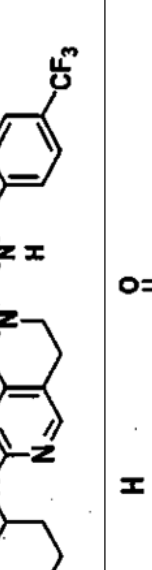
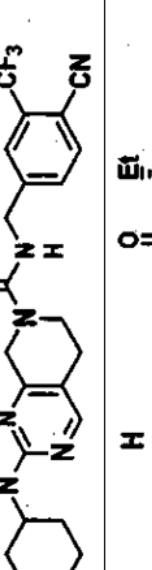
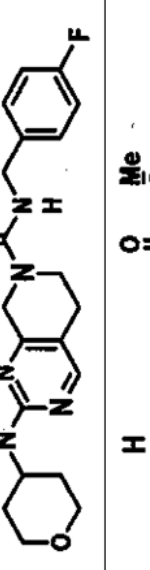
I-71		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroxi-metil-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-72		[(R)-3-Amino-1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-73		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-74		[1-(4-cloro-3-Fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-75		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

I-76		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-77		[1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-78		[1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-3-metilamino-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-79		[(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroxi-metil-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-80		[(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

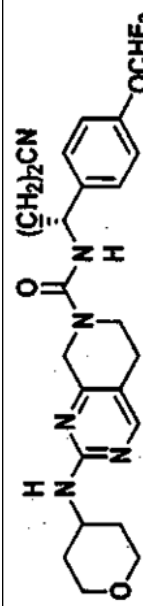
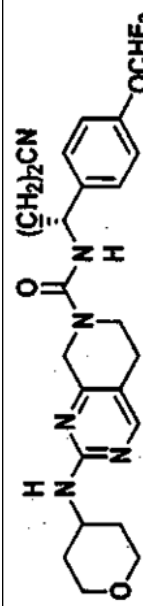
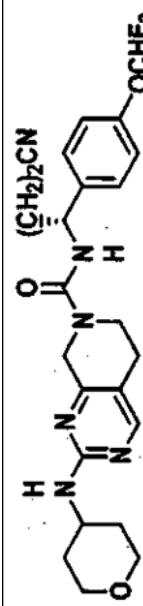
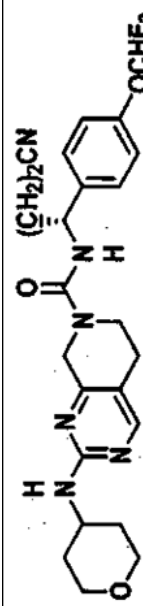
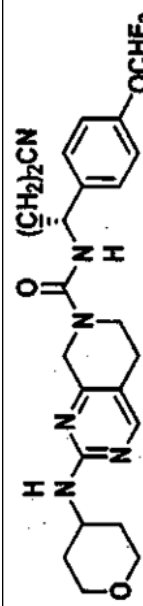
I-81		[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-82		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-83		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-84		[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-85		[(R)-3-Acetilamino-1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

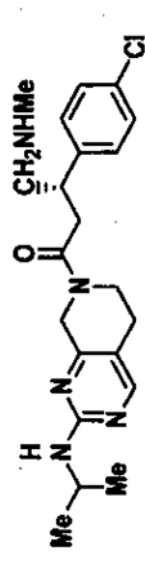
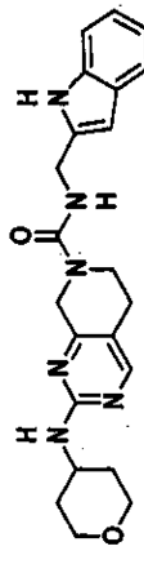
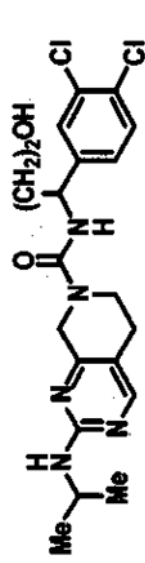
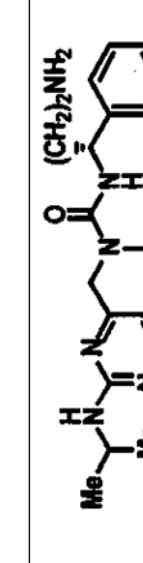
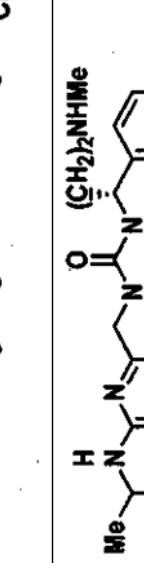
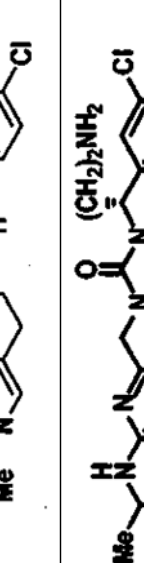
I-86		[(S)-5,5-Dimetil-pirrolidin-2-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-il-amino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-87		[(S)-1-Acetil-pirrolidin-2-il)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-88		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-89		[(1S,2S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-90		3,4-Dicloro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

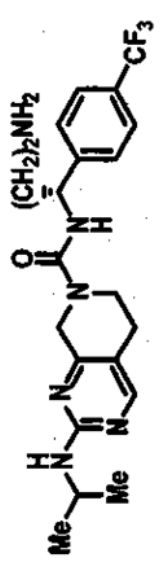
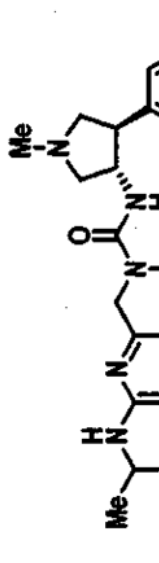
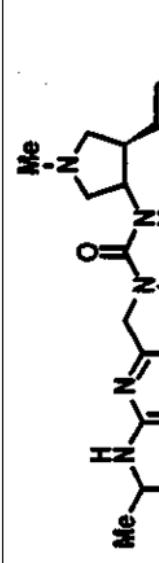
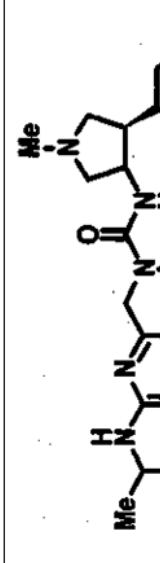
I-91		[1S,2R)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-butil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-92		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-93		[4-(3,4-Dicloro-fenil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-94		3-Cloro-4-ciano-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-95		((R)-1-Fenil-propil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

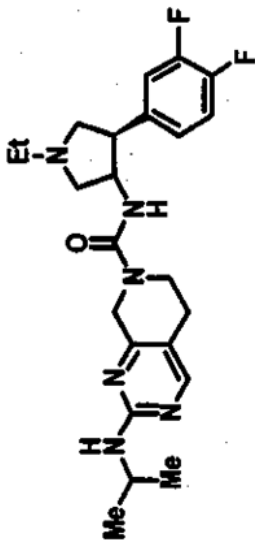
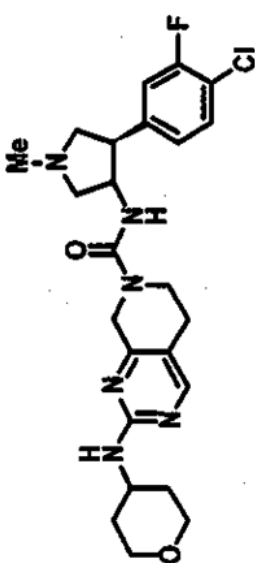
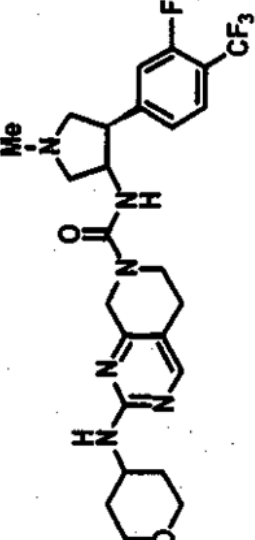
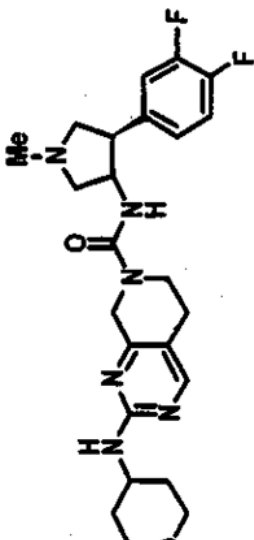
1-96		[(R)-1-(4-Trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
1-97		[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
1-98		[(R)-1-(4-Trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
1-99		4-Ciano-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
1-100		[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
1-101		[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

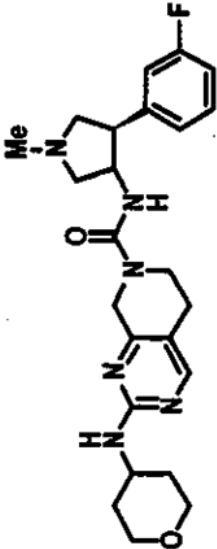
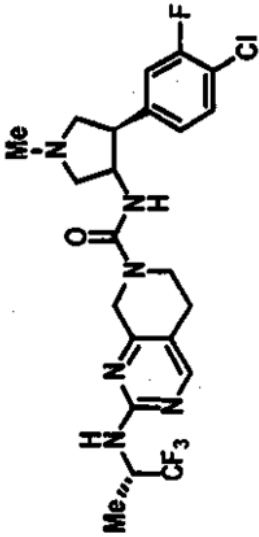
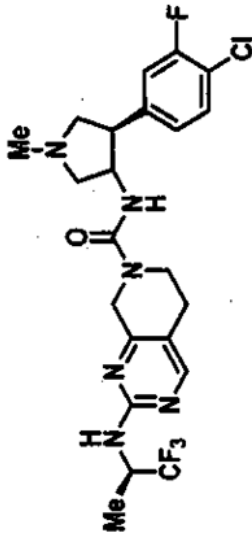
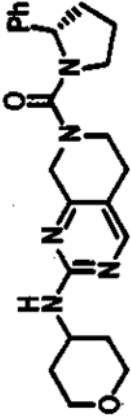
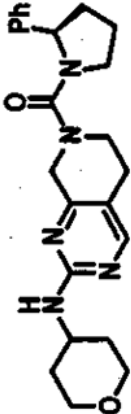
I-102		((R)-1- Fenil-etil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-103		[(R)-3-Ciano-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-104		[(R)-3-Ciano-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-105		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metanosulfonil-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-106		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metanosulfonil-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-107		[1-(1H-Indol-6-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

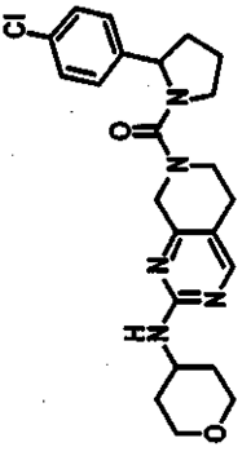
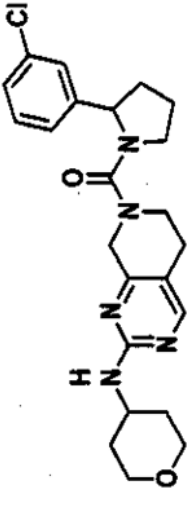
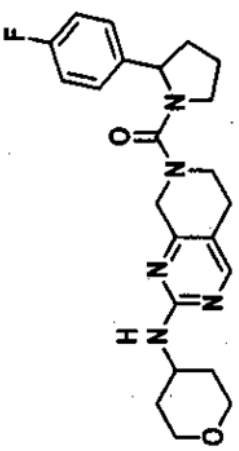
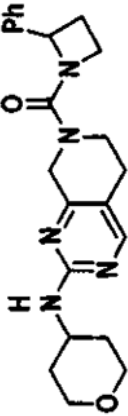
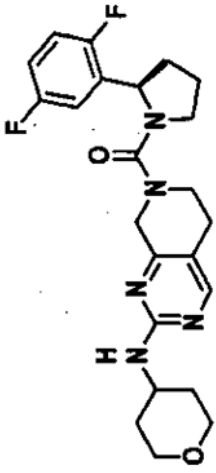
I-108		[(R)-3-Ciano-1-(4-(difluoromethyl)-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-109		(2-Trifluorometil-pirimidin-5-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-110		[3-Amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-111		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metilamino-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-112		3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butan-1-ona

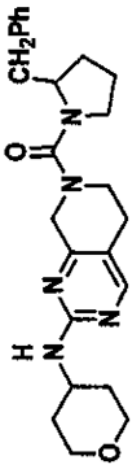
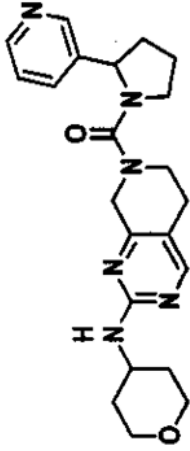
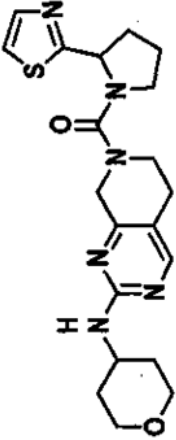
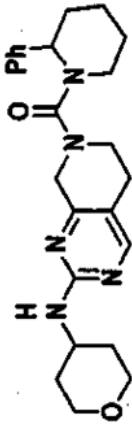
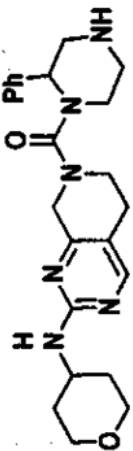
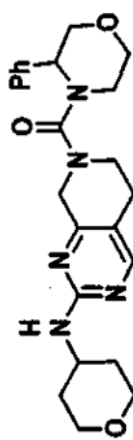
I-113		(S)-3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-Isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-metilamino-butan-1-ona
I-114		(1 H-Indol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-115		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-116		[(R)-3-Amino-1-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-117		[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-3-metilamino-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-118		[(R)-3-Amino-1-(3-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

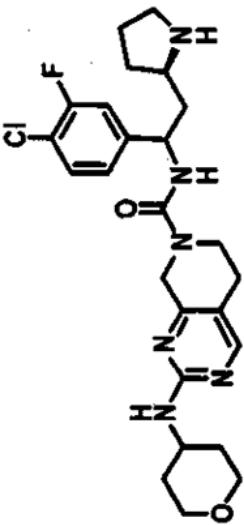
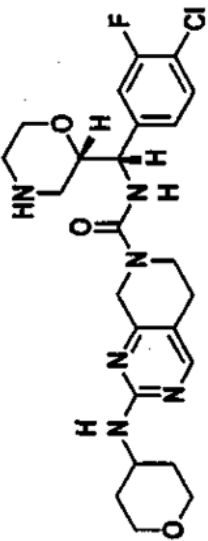
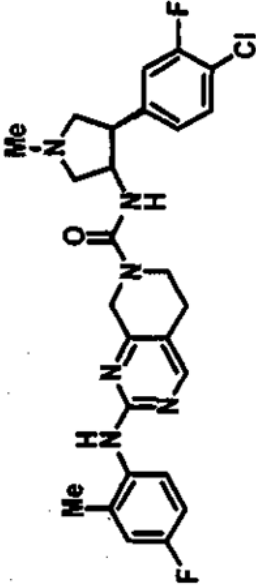
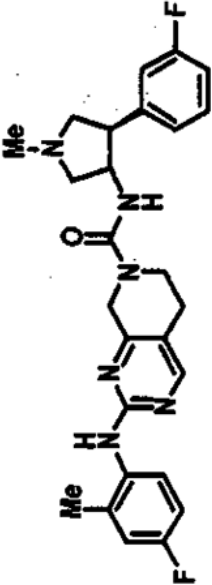
I-119		[(R)-3-Amino-1-(4-(trifluorometil-fenil)-propil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-120		[(3S,4R)-4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-121		[(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-122		[(3S,4R)-4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

I-123		[(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-etil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-124		[(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-125		[(3S,4R)-4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-126		[(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

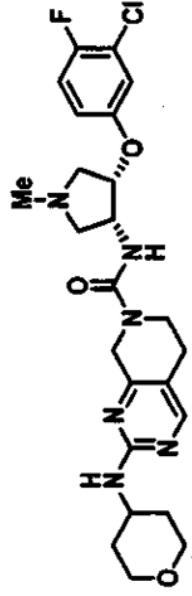
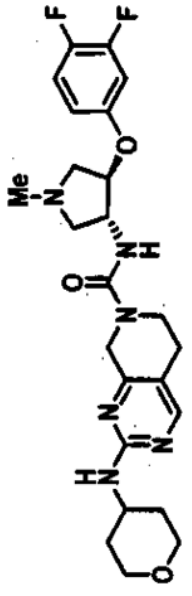
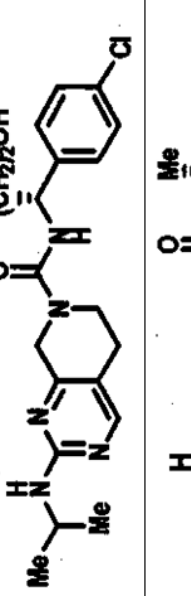
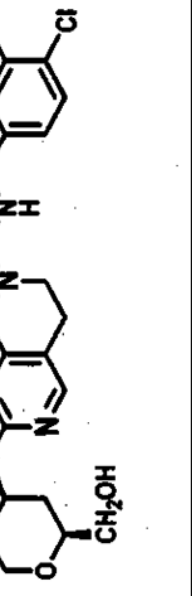
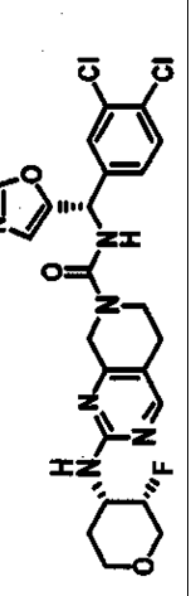
I-127		[(3S,4R)-4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-128		[(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-129		[(3 S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-130		((S)-2-Fenil-pirrolidin-1-il)-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona
I-131		((R)-2-Fenil-pirrolidin-1-il)-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona

I-132		[2-(4-Chloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona
I-133		[2-(3-Chloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona
I-134		[2-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona
I-135		(2-Fenil-azetidin-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona
I-136		[(R)-2-(2,5-Difluorofenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona

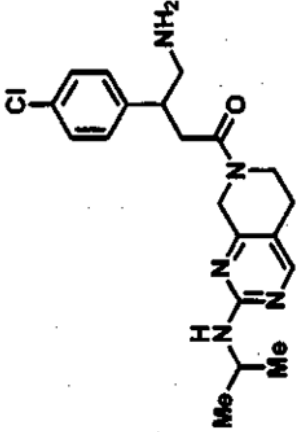
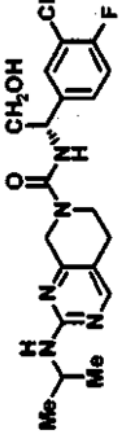
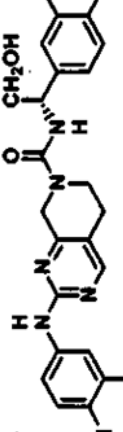
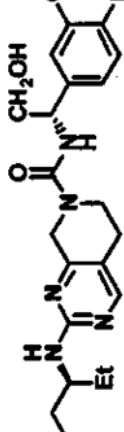
I-137		(2-Bencil-pirolidin-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona
I-138		(2-Piridin-3-il-pirolidin-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona
I-139		[2-(Tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-(2-tiazol-2-il-pirolidin-1-il)-metanona
I-140		(2-Fenil-piperidin-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona
I-141		(2-Fenil-piperazin-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona
I-142		(3-Fenil-morfolin-4-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona

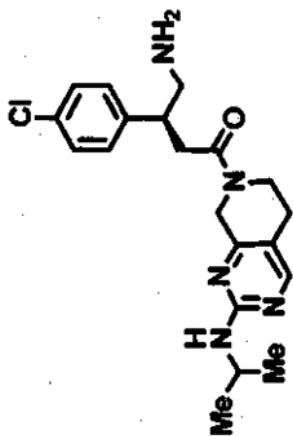
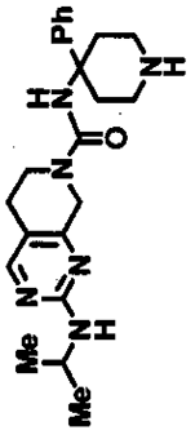
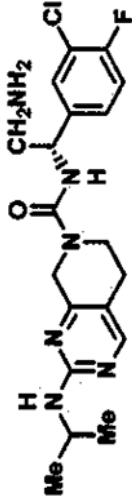
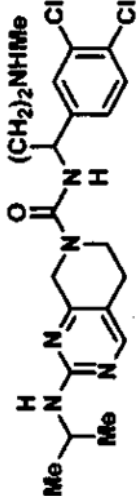
I-143		[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-pirrolidin-2-il-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-144		[(R)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-morfolin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-145		[(3 S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-146		[(3S,4R)-4-(3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d] pirimidina-7-carboxílico

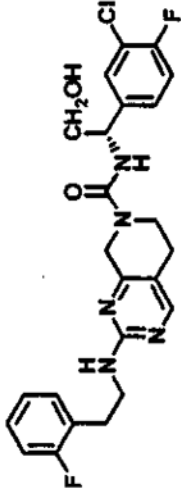
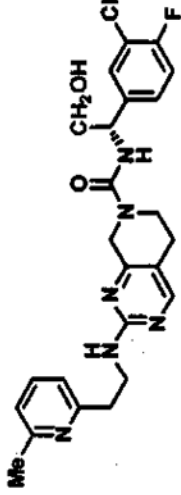
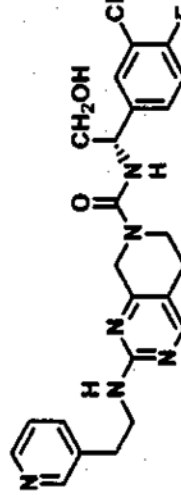
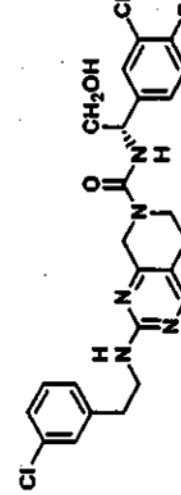
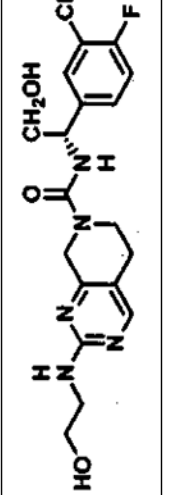
I-147		[(R)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-148		[(3S,4R)-4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-149		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]nafiridina-2-carboxílico
I-150		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico
I-151		[4-(4-Cloro-3-fluoro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

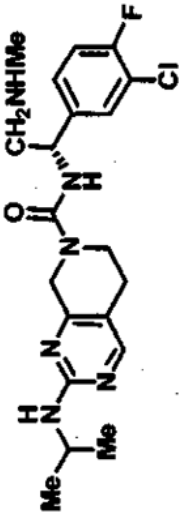
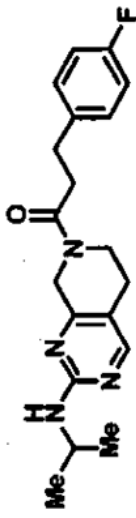
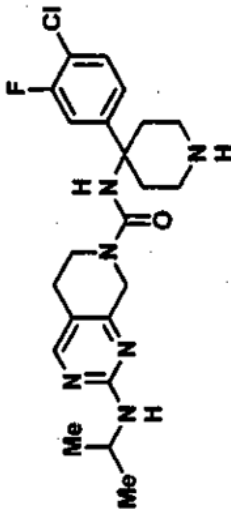
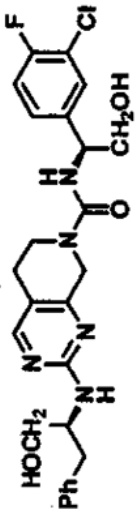
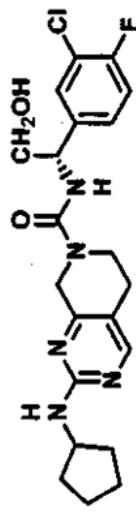
I-152		[4-(3-Chloro-4-fluoro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-153		[4-(3,4-Difluoro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-154		[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico
I-155		N-((R)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-((2S,4R)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxamida
I-156		N-((S)-((3,4-diclorofenil)(oxazol-5-il)metil)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxamida

Otros compuestos representativos dentro del alcance de la presente invención se compilan en la TABLA II. Los compuestos de la TABLA II se preparan usando una metodología descrita ampliamente en los ejemplos que siguen.

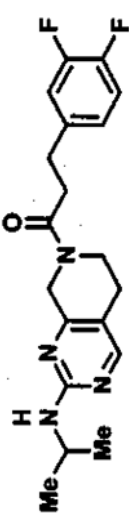
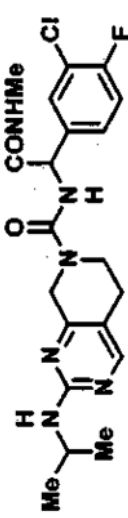
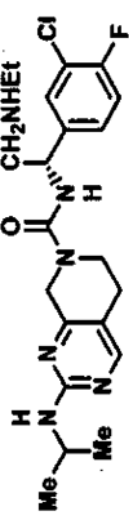
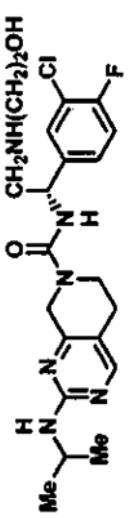
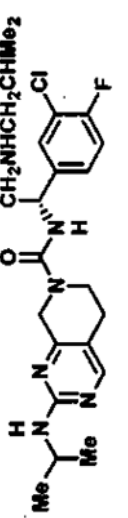
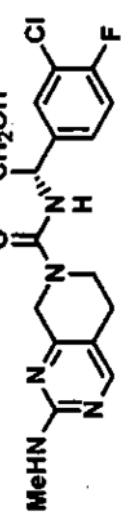
TABLA II			
	Estructura	Nombre	MS
II-1		4-Amino-3-(4-cloro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butan-1-ona	388,1
II-2		[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	408,1
II-3		2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido carboxílico	511,5
II-4		[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroxi metil-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	438,1

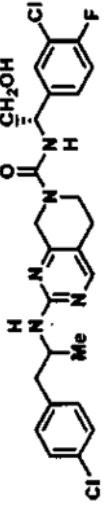
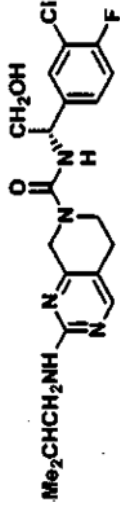
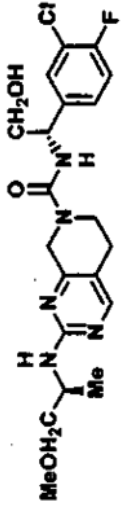
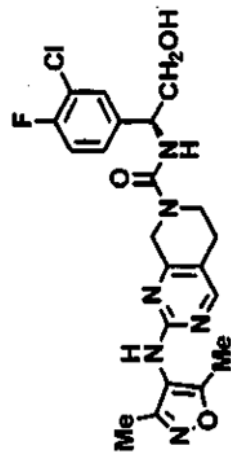
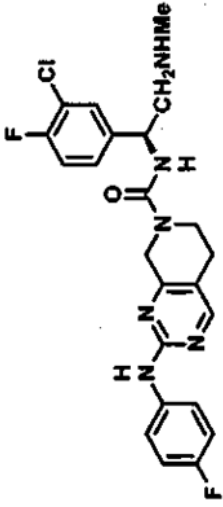
II-5		(S)-4-Amino-3-(4-cloro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butan-1-ona	388,1
II-6		(4-Fenil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	395,2
II-7		[(S)-2-Amino-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	407,0
II-8		[1-(3,4-Diclorofenil)-3-metilamino-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	451,4

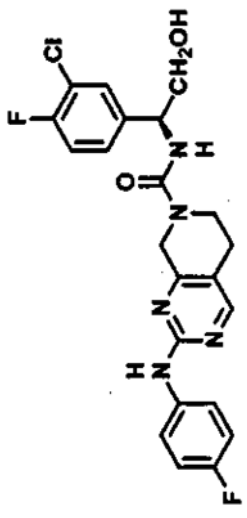
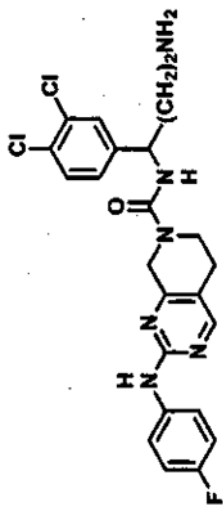
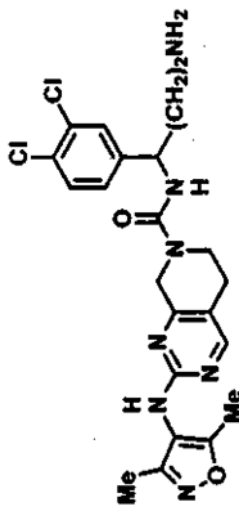
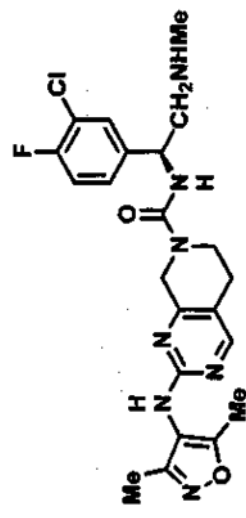
II-9		[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	488,1
II-10		[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-[2-(6-metil-piridin-2-il)-etilamino]-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	485,2
II-11		[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-piridin-3-il-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	471,0
II-12		[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-[2-(3-cloro-fenil)-etilamino]-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	504,1
II-13		[(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	410,1

II-14		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	421,3
II-15		3-(4-Fluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propan-1-ona	343,2
II-16		[4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	447,4
II-17		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	500,6
II-18		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-ciclopentilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	434,1

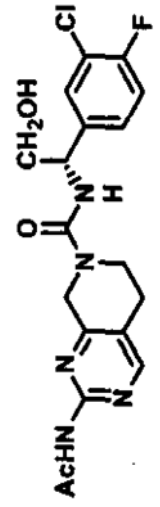
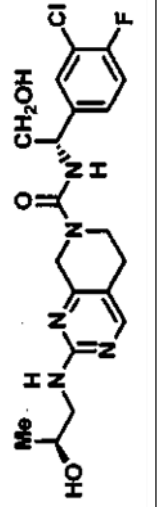
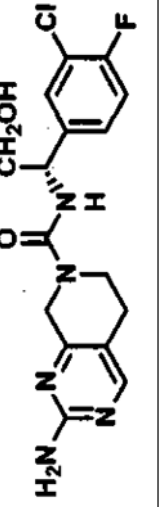
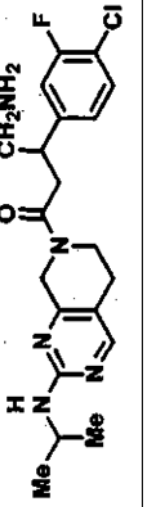
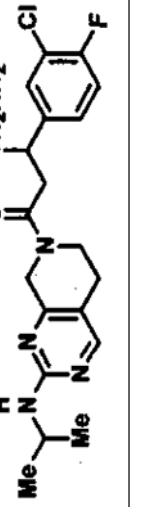
II-19		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	424,1
II-20		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-terc-butilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	4221
II-21		3-(3-Fluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propan-1-ona	343,2
II-22		3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propan-1-ona	377,2
II-23		3-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propan-1-ona	393,4
II-24		3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propan-1-ona	393,4

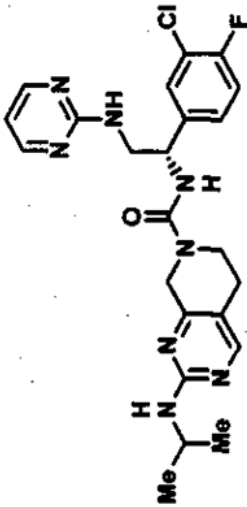
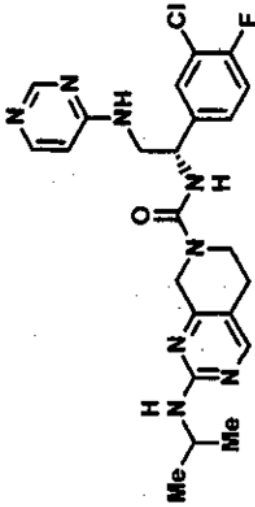
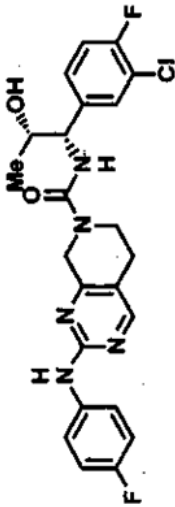
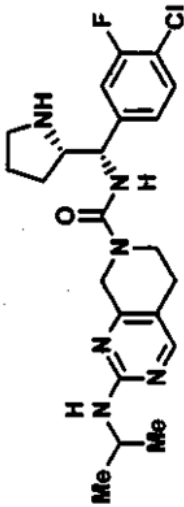
II-25		3-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propan-1-ona	361,2
II-26		[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-metilcarbamoil-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	435,0
II-27		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-etilamino-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	435,1
II-28		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	451,0
II-29		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-isobutilamino-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	463,1
II-30		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-metilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	380,0

II-31		[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etilamino]-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	518,1
II-32		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-isobutilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	422,1
II-33		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	438,1
II-34		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	461,0
II-35		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	473,0

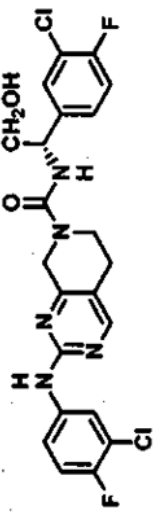
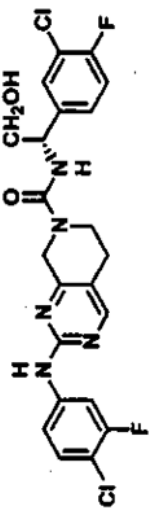
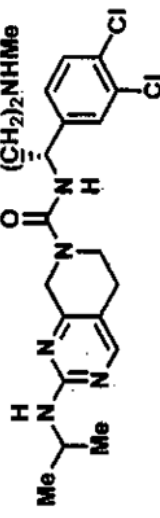
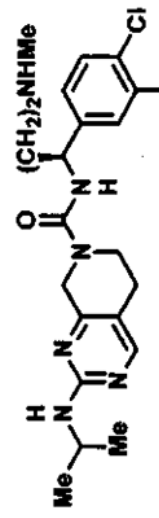
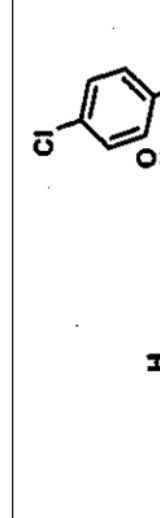
II-36		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	460,1
II-37		[3-Amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	490,8
II-38		[3-Amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(3,5-dimetil-isoXazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	491,8
II-39		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-(3,5-dimetil-isoXazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	474,0

II-40		[(1S,2S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	422,4
II-41		[(S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-metoxi-etilamino)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	465,1
II-42		[(S)-2-Acetilamino-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	449,0
II-43		[(S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-metanosulfonilamino-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	485,1
II-44		[(S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	461,0

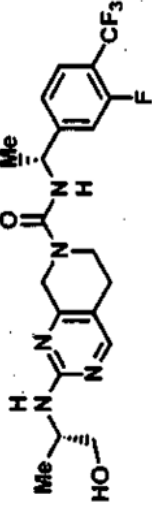
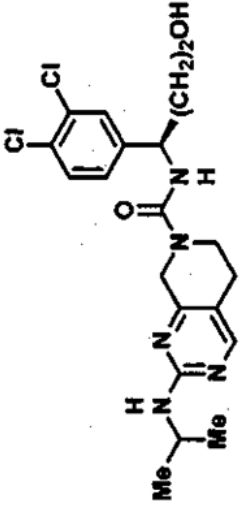
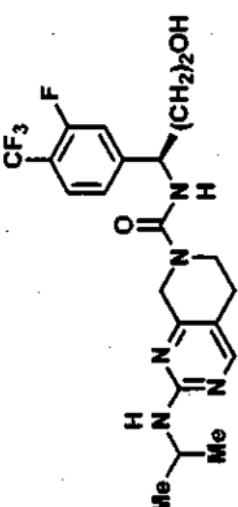
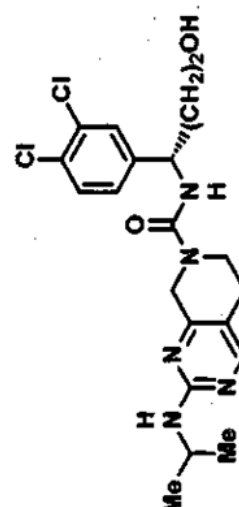
II-45		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-acetilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	no parent
II-46		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	424,0
II-47		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-amino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	366,0
II-48		4-Amino-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butan-1-ona	406,3
II-49		4-Amino-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidin-7-il)-butan-1-ona	406,3

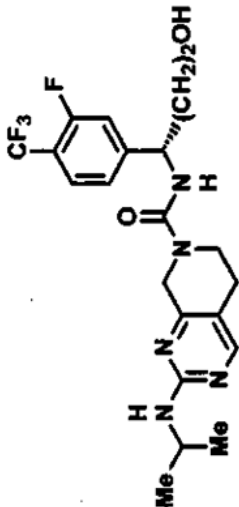
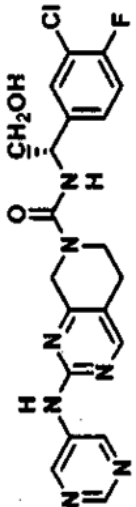
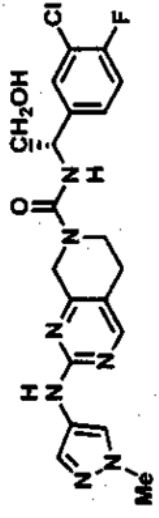
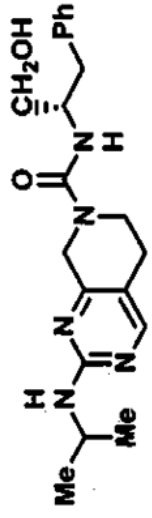
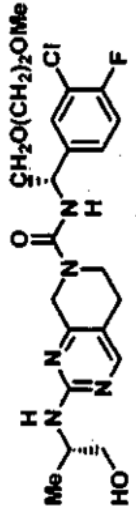
II-50		[(S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-(pirimidin-2-ilamino)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	485,0
II-51		[(S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-(pirimidin-4-ilamino)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	485,1
II-52		[(1S,2S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	474,5
II-53		[(S)-1-(4-Chloro-3-fluoro-fenil)-2-isopropilamino-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	447,4

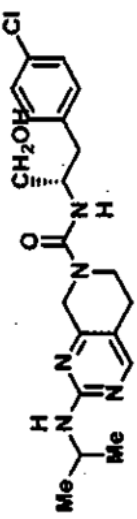
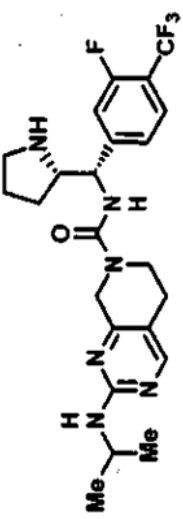
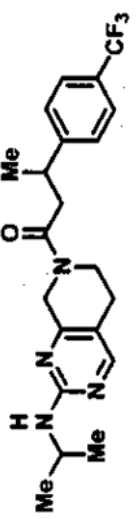
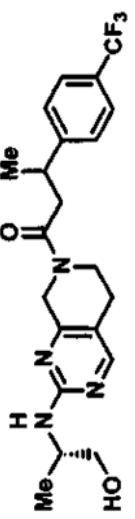
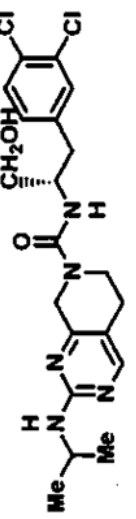
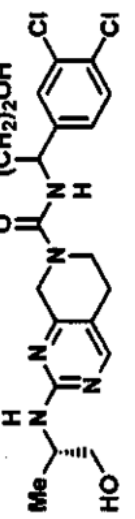
II-54		[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	388,0
II-55		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-piridin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	457,2
II-56		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-cloro-piridin-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	477,0
II-57		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-piridin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	457,0
II-58		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	502,2
II-59		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	422,1

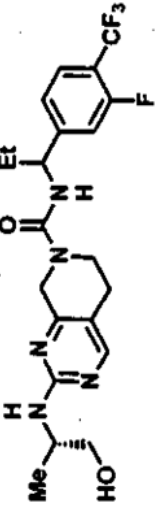
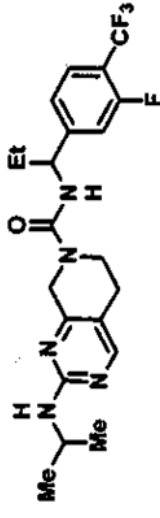
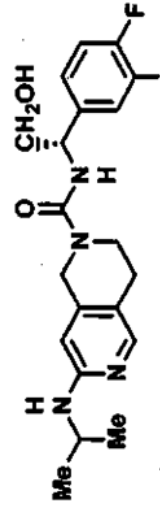
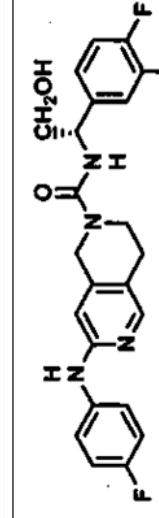
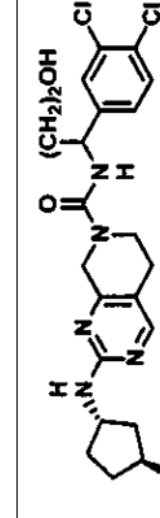
II-60		[(S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	494,5
II-61		[(S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	494,5
II-62		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metilamino-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	451,1
II-63		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metilamino-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	451,1
II-64		[3-(4-Chloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	467,4

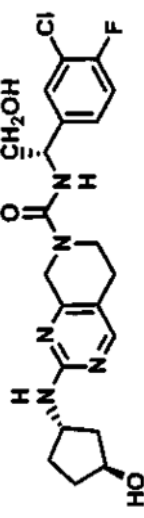
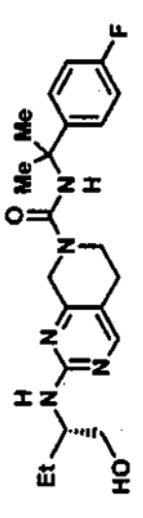
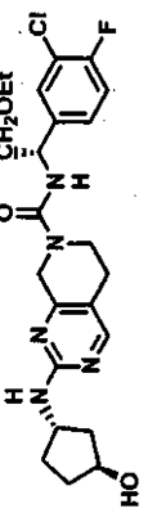
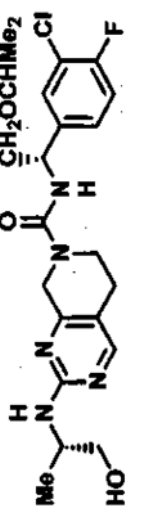
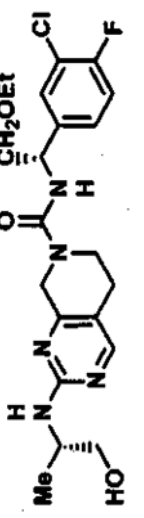
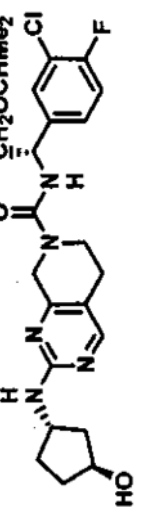
II-65		[(S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	438,0
II-66		[(S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-metil-pirimidin-5-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	458,1
II-67		((1S,2S)-2-Hidroxi-indan-(1-il)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	368,3
II-68		[1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-2-metil-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	436,1
II-69		[(S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	466,1

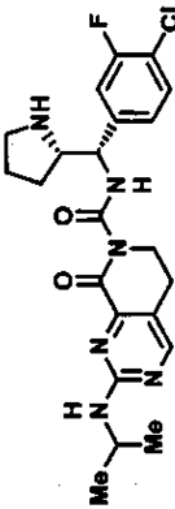
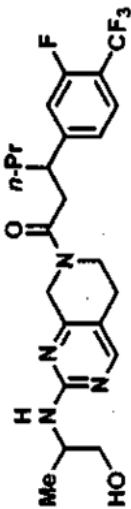
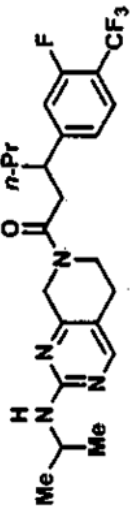
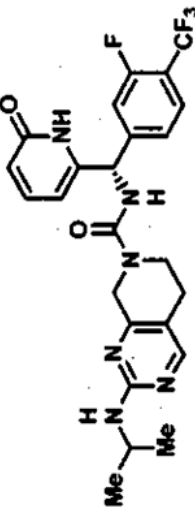
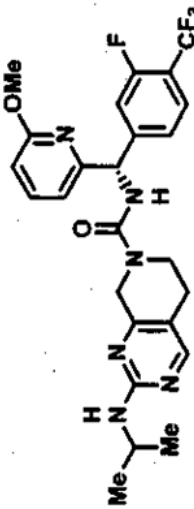
II-70		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	442.5
II-71		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	438.1
II-72		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	456.2
II-73		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	438.1

II-74		[(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	456,2
II-75		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(pirimidin-5-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	444,1
II-76		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	446,2
II-77		((S)-1-Hidroxi-2-fenil-etil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	370,4
II-78		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	482,2

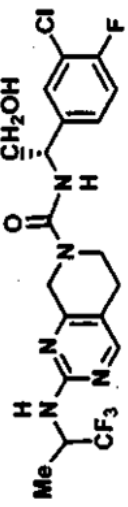
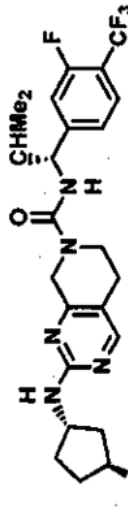
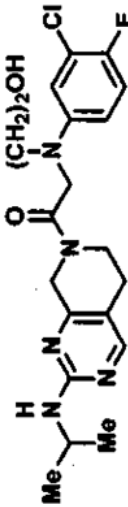
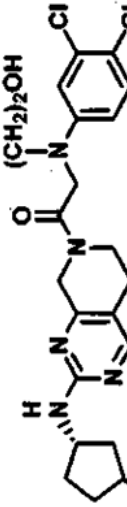
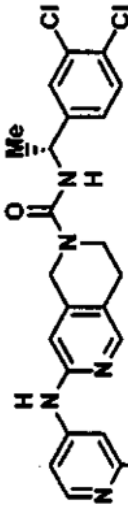
II-79		[(S)-2-(4-Cloro-fenil)-1-hidroximetil-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	404,4
II-80		[(S)-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	481,1
II-81		1-(2-Isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-3-(4-(4-trifluorometil-fenil)-butan-1-ona	407,2
II-82		1-[2-(2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-butan-1-ona	423,3
II-83		[(S)-2-(3,4-Dicloro-fenil)-1-hidroximetil-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	438,5
II-84		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	454,1

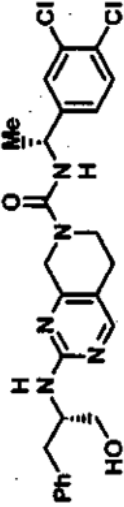
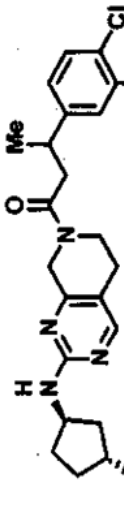
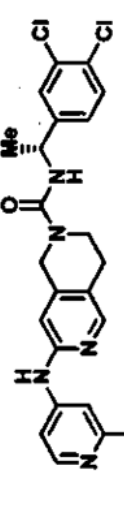
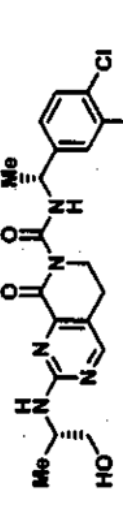
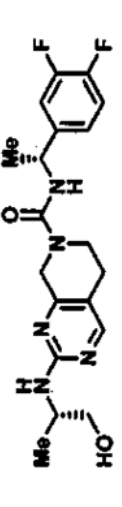
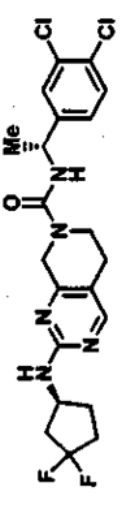
II-85		[1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	456,2
II-86		[1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	440,2
II-87		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-isopropilamino-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	407,1
II-88		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-(4-fluoro-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	459,6
II-89		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-(3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	480,1

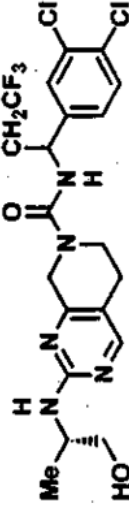
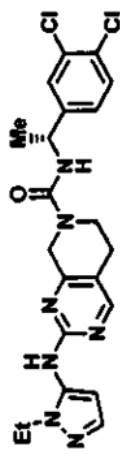
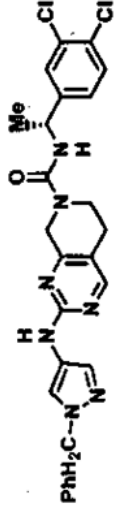
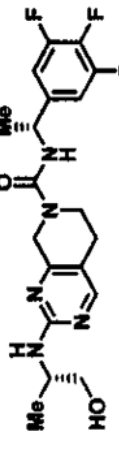
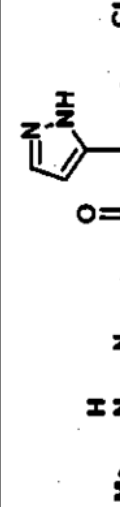
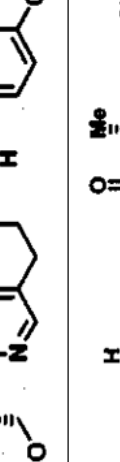
II-90		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	450,2
II-91		[1-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroxi-metil-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	402,2
II-92		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-etoxi-etil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	478,2
II-93		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	466,2
II-94		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-etoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	452,1
II-95		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropoxi-etil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	492,3

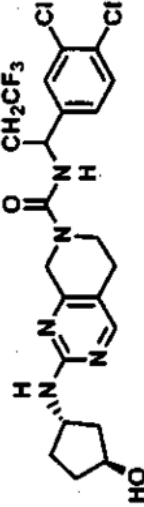
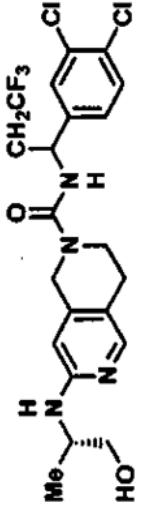
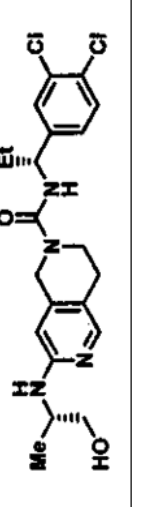
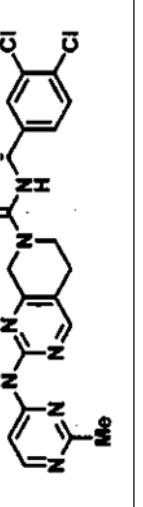
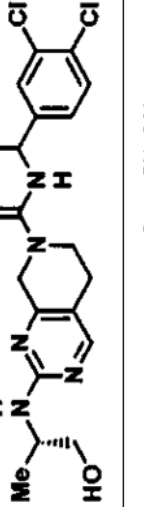
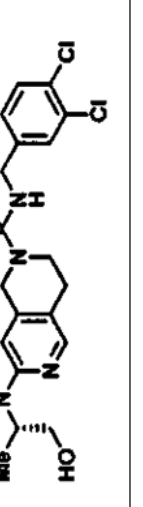
II-96		[S]-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-8-oxo-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	461,2
II-97		3-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-hexan-1-ona	469,3
II-98		3-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidin-7-il)-hexan-1-ona	453,3
II-99		[S]-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	506,1
II-100		[S]-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(6-metoxi-piridin-2-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	519,0

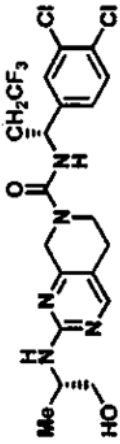
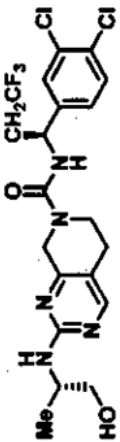
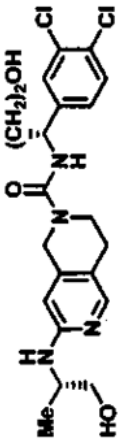
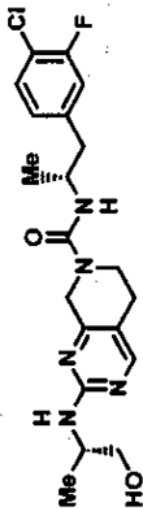
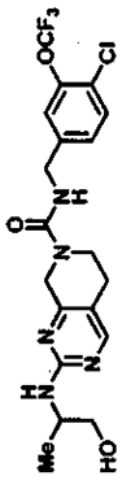
II-101		[S]-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilico	495,2
II-102		[S]-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilico	4953 2
II-103		[R]-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilico	460,1
II-104		[R]-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilico	4882
II-105		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-(3-hidroxi-ciclopentilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]nafiridina-2-carboxilico	449,6

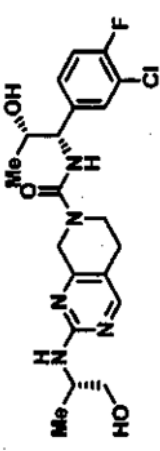
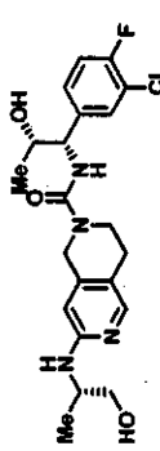
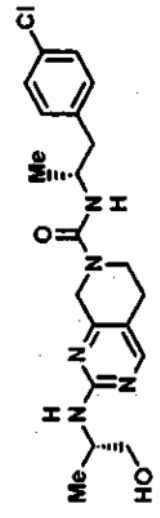
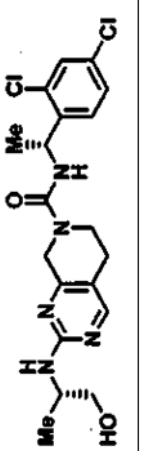
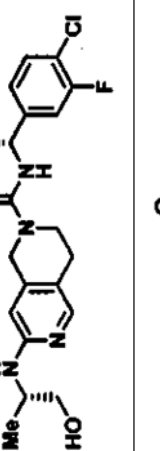
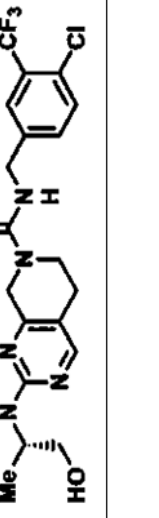
II-106		[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	462,4
II-107		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	496,3
II-108		2-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-etanona	422,4
II-109		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	480,1
II-110		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-(2-ciclopropil-piridin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]nafiridina-2-carboxílico	484,2

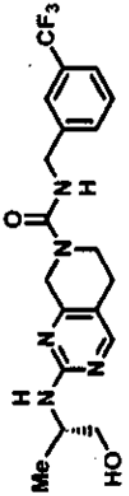
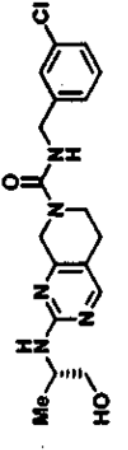
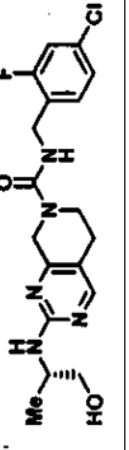
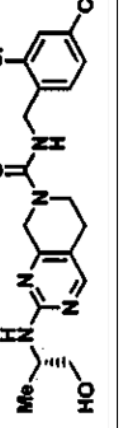
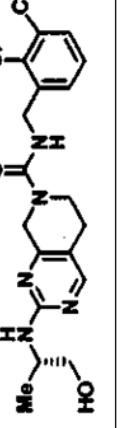
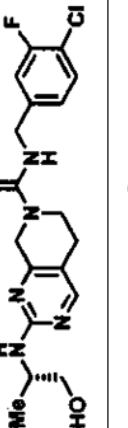
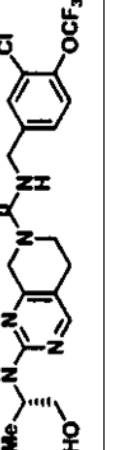
II-111		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	500,6
II-112		3-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[2-(3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-butan-1-ona	449,2
II-113		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-(2-metil-piridin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]nafiridina-2-carboxílico	456,1
II-114		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-8-oxo-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	N/A
II-115		[(R)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	392,1
II-116		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-3,3-difluoro-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	470,2

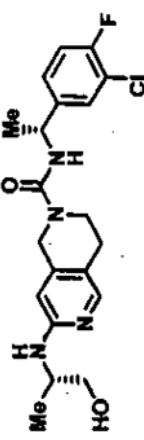
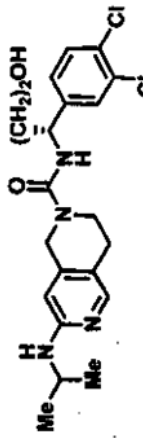
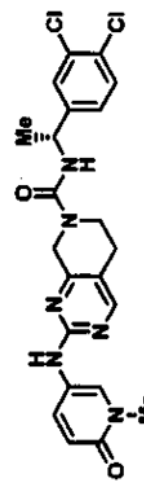
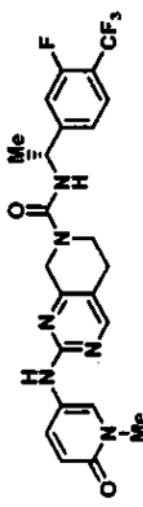
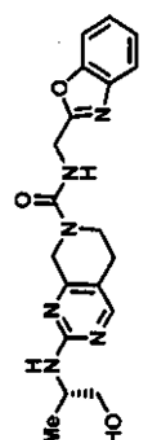
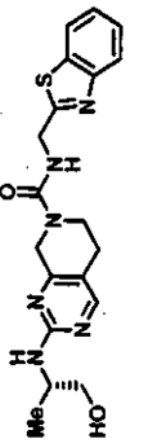
II-117		[1-(3,4-Diclorofenil)-3,3,3-trifluoro-propil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	492.2
II-118		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-etil-2H-pirazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	460.1
II-119		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	522.1
II-120		[(R)-1-(3,4,5-Trifluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	410.1
II-121		[(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	476.0
II-122		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]nafiridina-2-carboxílico	445.2

II-123		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propil]-amida del ácido 2-(3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	518,1
II-124		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propil]-amida del ácido 7-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	491,2
II-125		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	437,2
II-126		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	458,1
II-127		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	452,1
II-128		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	453,2

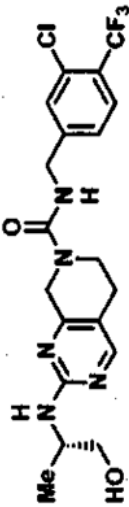
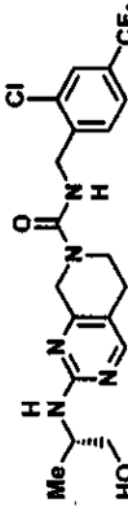
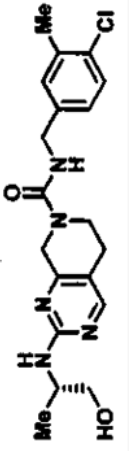
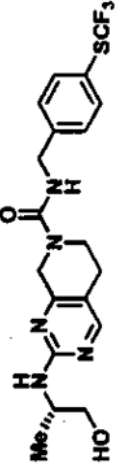
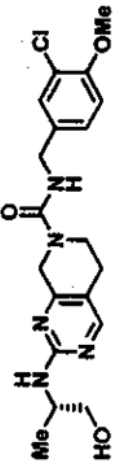
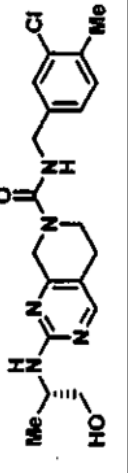
II-129		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	494,2
II-130		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	492,1
II-131		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	453,2
II-132		[2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	422,2
II-133		4-Cloro-3-trifluorometoxi-bencilamida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	460,2

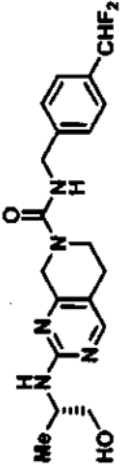
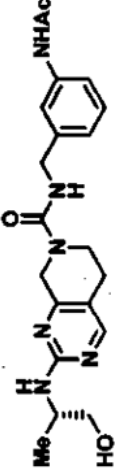
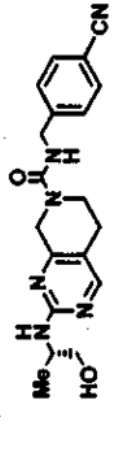
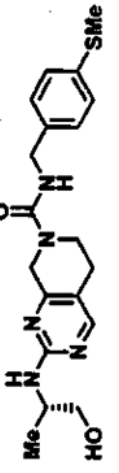
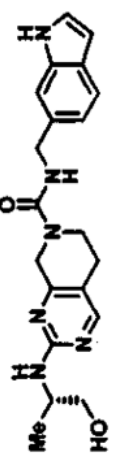
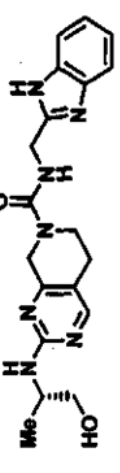
II-134		[1S,2S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	438,1
II-135		[1S,2S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	437,2
II-136		[2-(4-Cloro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	404,1
II-137		[(R)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	424,1
II-138		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	437,2
II-139		4-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	444,1

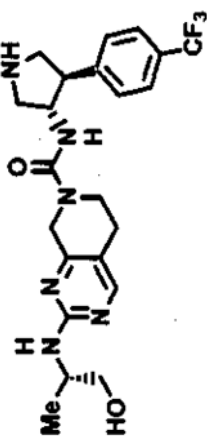
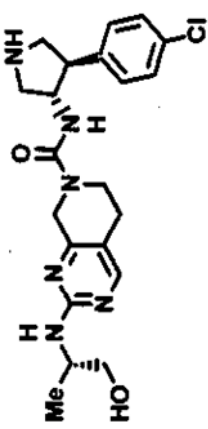
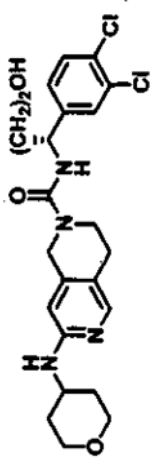
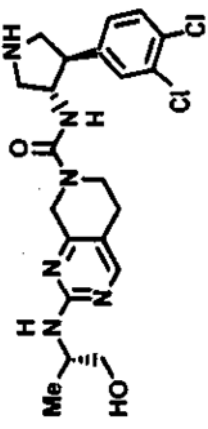
II-140		3-Trifluorometil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	410,2
II-141		3-Cloro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	376,1
II-142		4-Cloro-2-fluoro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	394,1
II-143		2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	410,1
II-144		2,3-Dicloro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	410,1
II-145		4-Cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	394,2
II-146		3-Cloro-4-trifluorometoxi-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	460,1

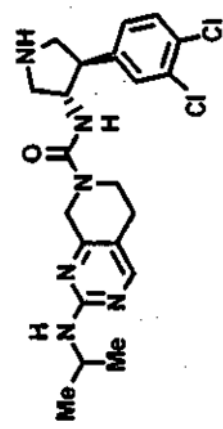
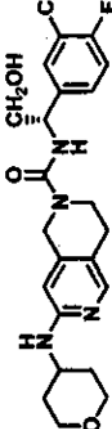
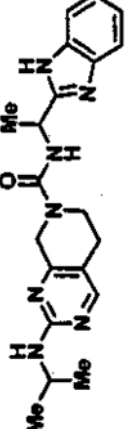
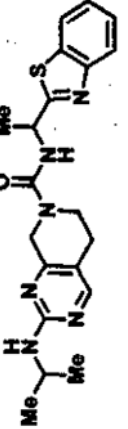
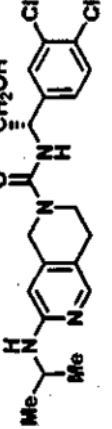
II-147		[(R)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]nafiridina-2-carboxílico	407,5
II-148		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 7-isopropilamino-3,4-dihidro-1H-[2,6]nafiridina-2-carboxílico	437,1
II-149		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	473,1
II-150		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	491,2
II-151		(Benzooxazol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	383,4
II-152		(Benzotiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	399,3

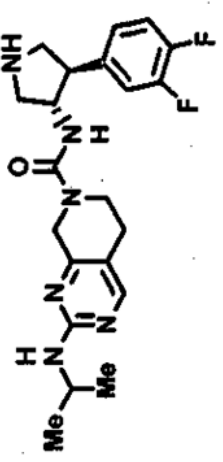
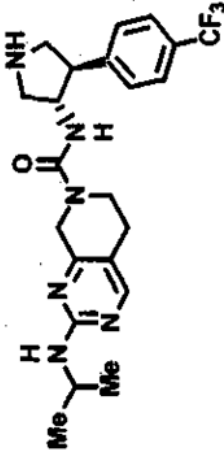
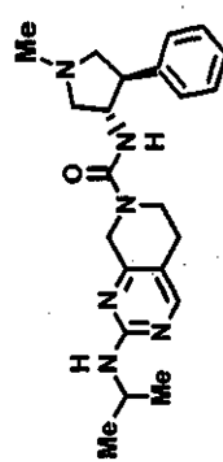
II-153		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	452,1
II-154		[(S)-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	497,1
II-155		[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	463,1
II-156		(2-Fenil-ciclopropil)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	368,2
II-157		(2-Fenil-ciclopropil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	352,1
II-158		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-fluoro-7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	443,5

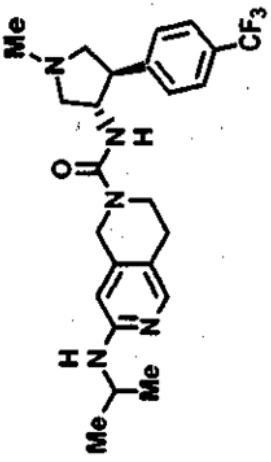
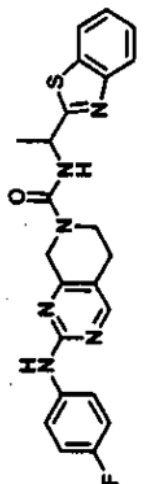
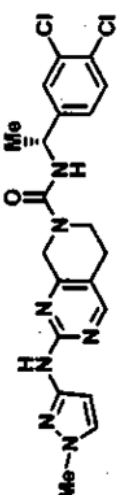
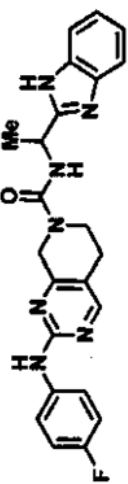
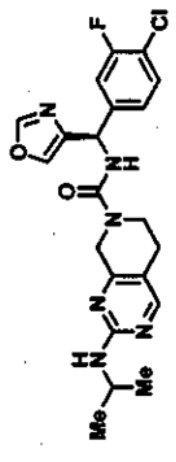
II-159		3-Cloro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	444, 1
II-160		2-Cloro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	444, 1
II-161		4-Cloro-3-metil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	390, 2
II-162		4-Trifluorometilsulfanil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	442, 2
II-163		3-Cloro-4-metoxi-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	406, 1
II-164		3-Cloro-4-metil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	390, 1

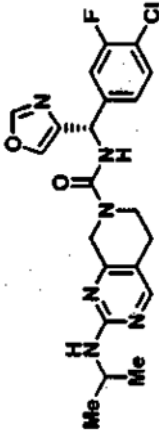
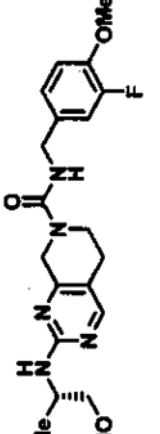
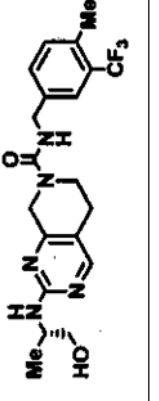
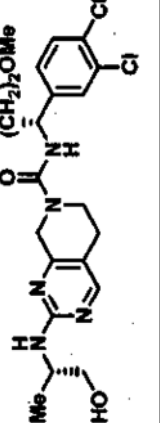
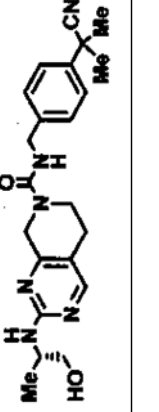
II-165		4-Difluorometoxi-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	408,2
II-166		3-Acetilamino-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	399,2
II-167		4-Ciano-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	367,2
II-168		4-Metilsulfanil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	388,1
II-169		(1H-Indol-6-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	381,1
II-170		(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	382,4

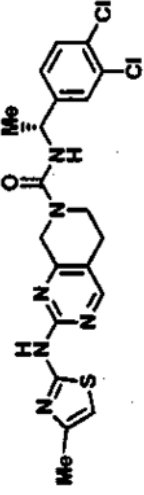
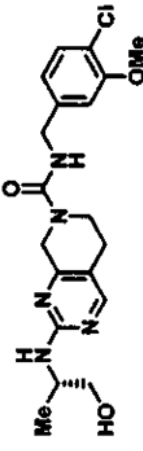
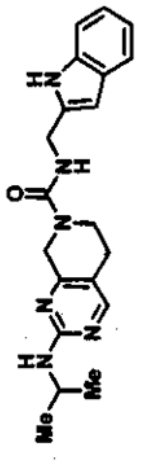
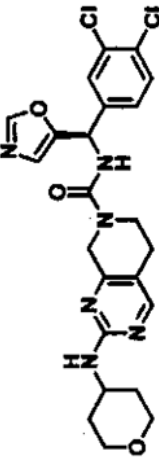
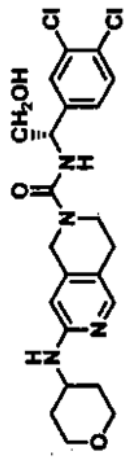
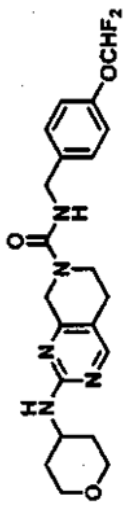
II-171		[4-(4-Trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	N/A ¹
II-172		[4-(4-Clorofenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	N/A ¹
II-173		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]nafiridina-2-carboxílico	479,2
II-174		[4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	465,1 ¹

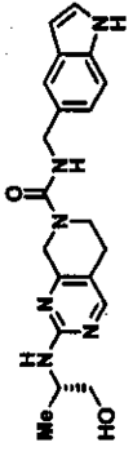
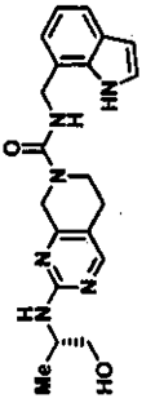
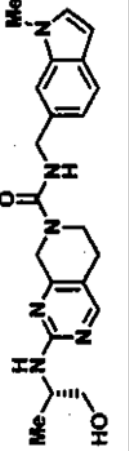
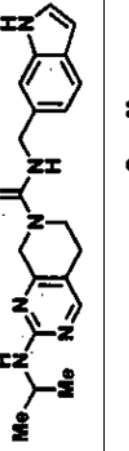
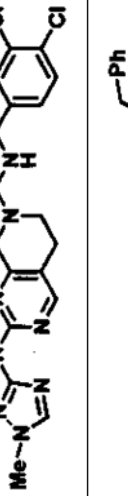
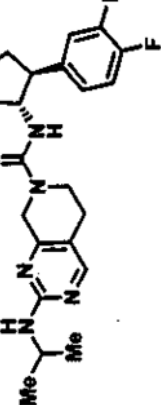
II-175		[4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	449,2 ¹
II-176		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	449,2
II-177		[1-(1 H-Benzoimidazol-2-il)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	380,3
II-178		(1-Benzotiazol-2-il-etil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	397,3
II-179		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-isopropilamino-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	423,5

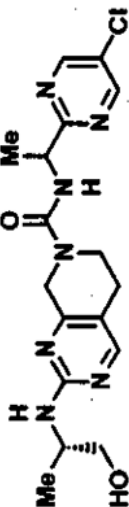
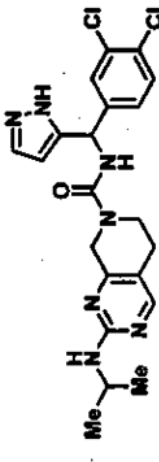
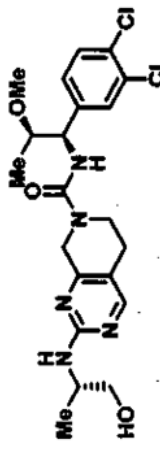
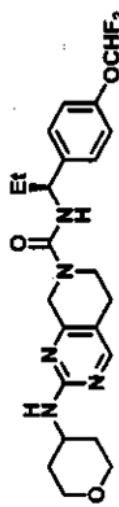
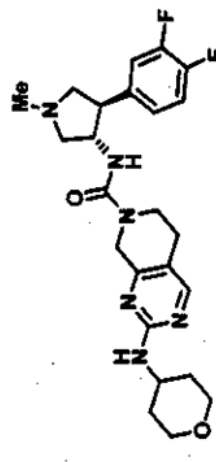
II-180		[4-(3,4-Difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	417,2 ¹
II-181		[4-(4-Trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	449,2 ¹
II-182		[1-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	463,2 ¹

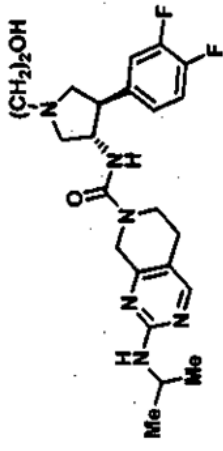
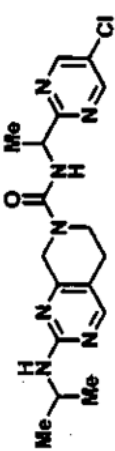
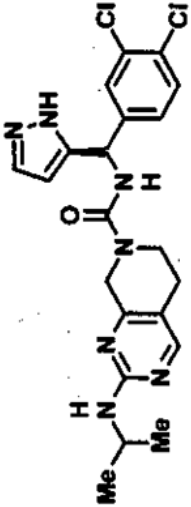
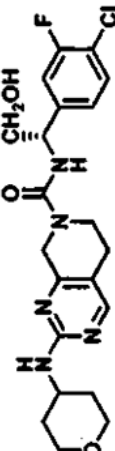
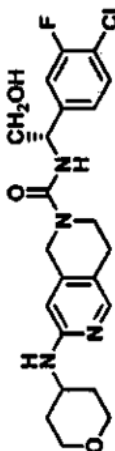
II-183		[4-(4-Trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 7-isopropilamino-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	448,2 ¹
II-184		(1-Benzotiazol-2-il-etil)-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	449,3
II-185		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	446,1
II-186		[1-(1H-Benzotiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	432,3
II-187		[(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-4-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	445,3

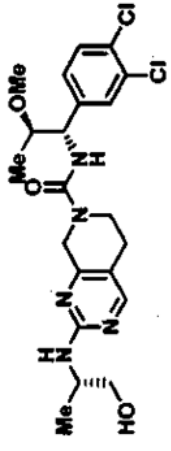
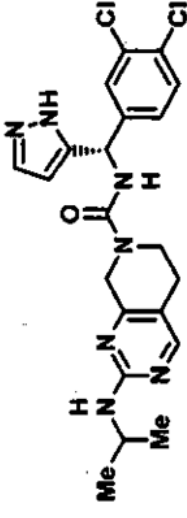
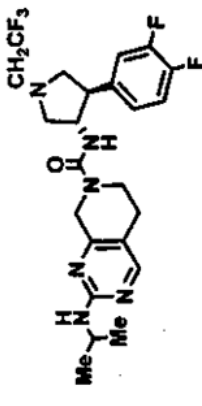
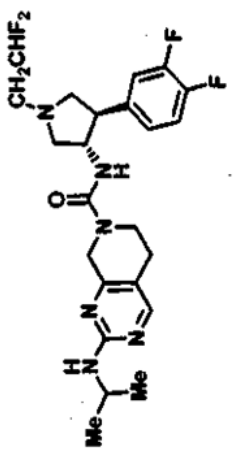
II-188		[S]-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-4-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	445,4
II-189		3-Fluoro-4-metoxi-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	390,1
II-190		4-Metil-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	424,2
II-191		[R]-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metoxi-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	4681
II-192		4-(Ciano-dimetil-metil)-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	409,2

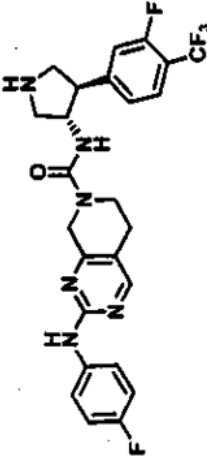
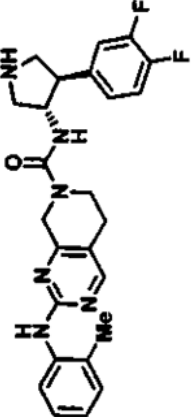
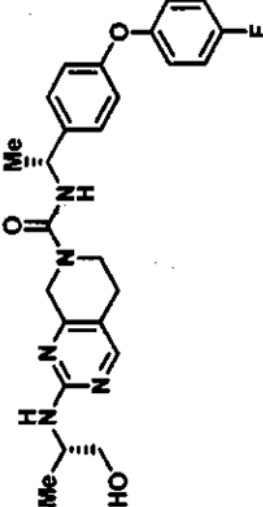
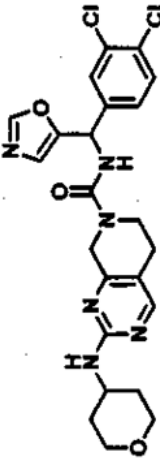
II-193		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	463,1
II-194		4-Cloro-3-metoxi-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	407,1
II-195		(1 H-Indol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	365,3
II-196		[(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	505,5
II-197		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico	465,2
II-198		4-Difluorometoxi-bencilamida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	434,2

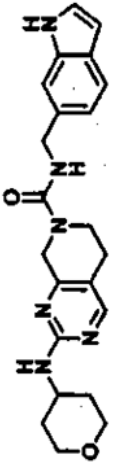
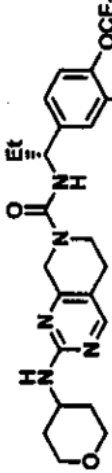
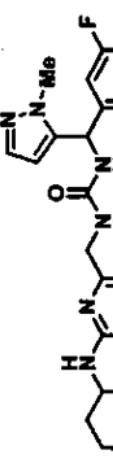
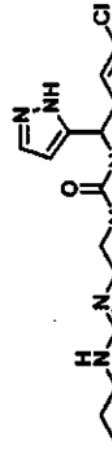
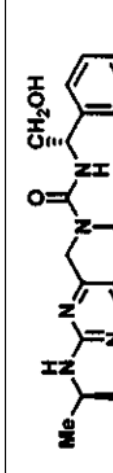
II-199		(1H-Indol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	381,1
II-200		(1H-Indol-7-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	381,1
II-201		(1-Metil-1H-indol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	395,1
II-202		(1 H-Indol-6-ilmetil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	365,1
II-203		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	447,1
II-204		[(3S,4R)-1-Bencil-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	507,3

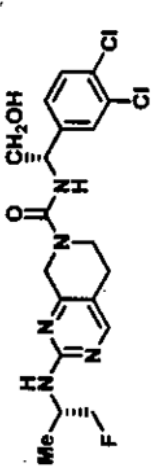
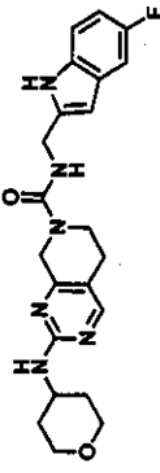
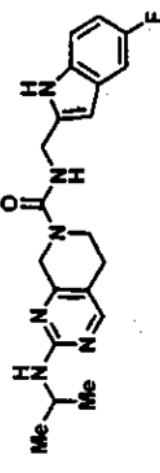
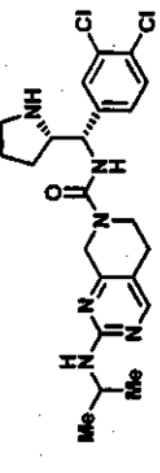
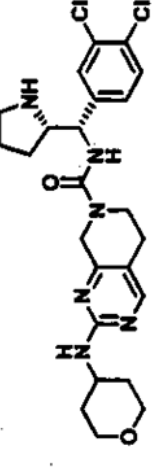
II-205		[1-(5-Chloro-pirimidin-2-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	392,0
II-206		[3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	462,3
II-207		[(1R,2R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metoxi-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	468,1
II-208		[(S)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	462,2
II-209		[(3 S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	sin ms

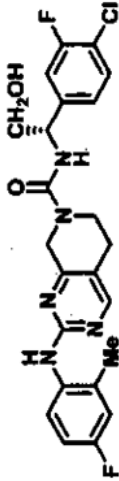
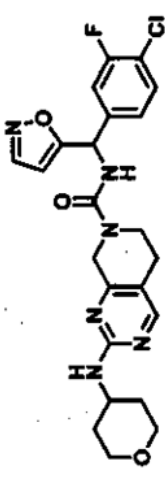
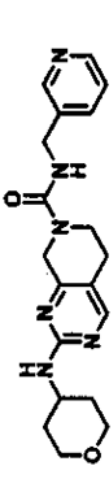
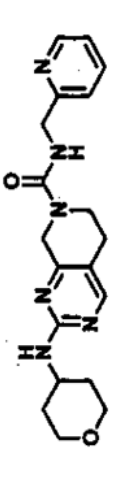
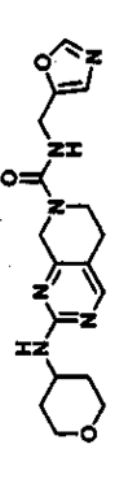
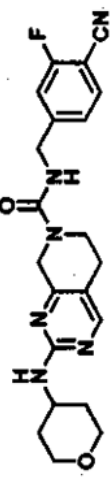
II-210		[(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	461,2
II-211		[1-(5-Cloro-pirimidin-2-il)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	376,0
II-212		[(S)-(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	462,3
II-213		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	450,3
II-214		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]nafiridina-2-carboxílico	449,6

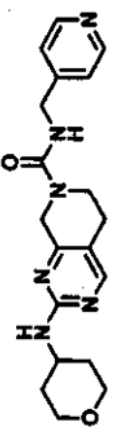
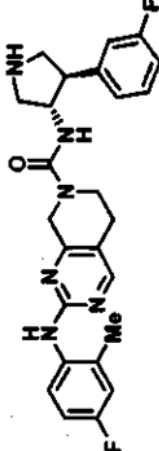
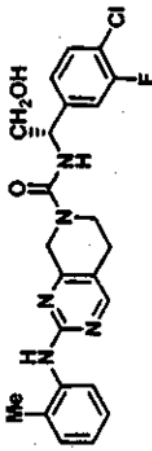
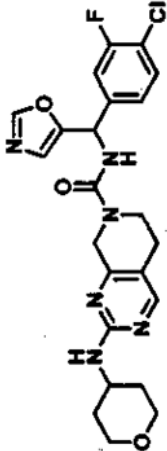
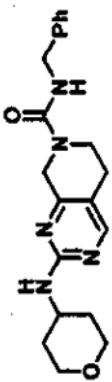
II-215		[(1S,2R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metoxi-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	468,2
II-216		[(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	462,3
II-217		[(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	499,2
II-218		[(3S,4R)-1-(2,2-Difluoro-etil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	481,1

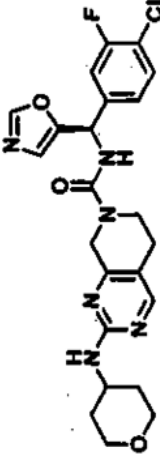
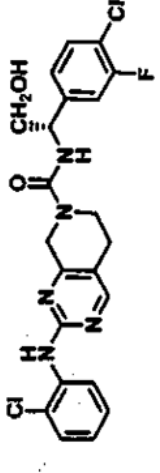
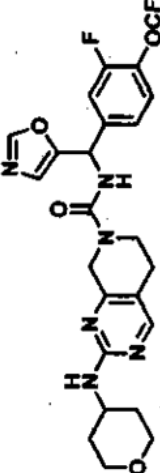
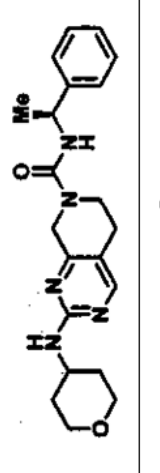
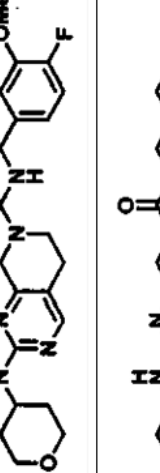
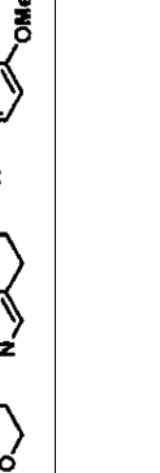
II-219		[(3S,4R)-4-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	519,1
II-220		[(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-o-tollamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	465,1
II-221		{(R)-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etil}-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	466,1
II-222		[(3,4-dicloro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	505,5

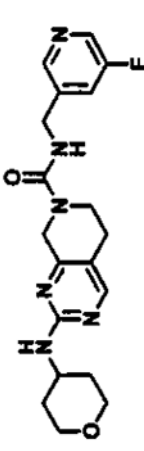
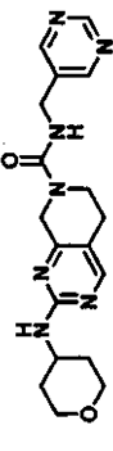
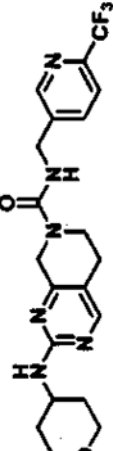
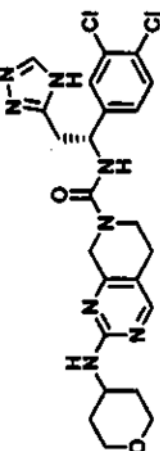
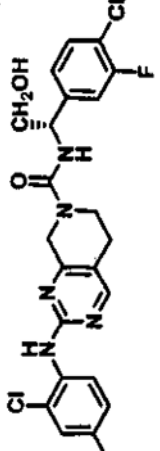
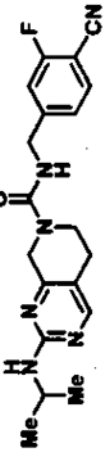
II-223		(1H-Indol-6-ylmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	407,1
II-224		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	498,2
II-225		[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	501,4
II-226		[(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	504,4
II-227		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((R)-2-fluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	442,1

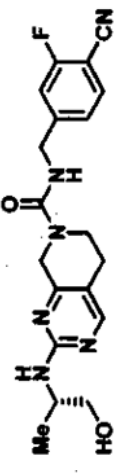
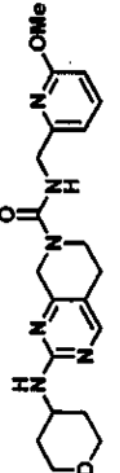
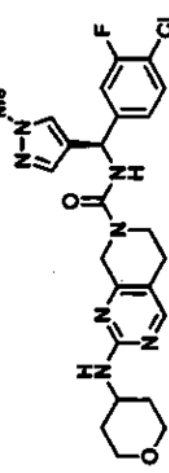
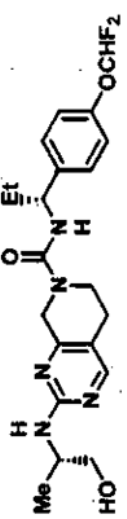
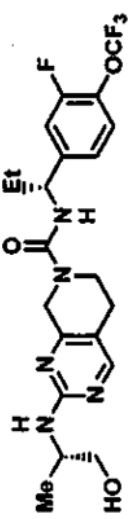
II-228		[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-fluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	442,3
II-229		(5-Fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-pirano-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	425,1
II-230		(5-Fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	383,1
II-231		[(S)-(3,4-Dicloro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	463,1
II-232		[(S)-(3,4-Dicloro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-pirano-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	505,1

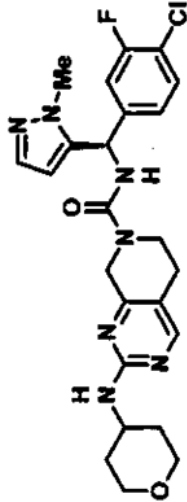
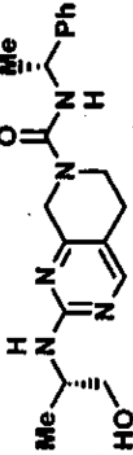
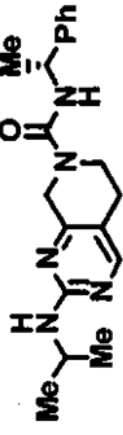
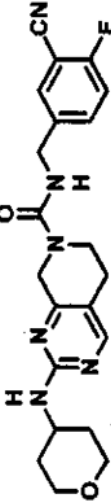
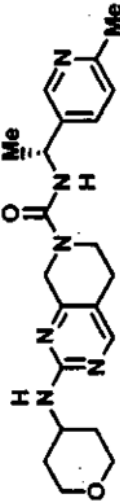
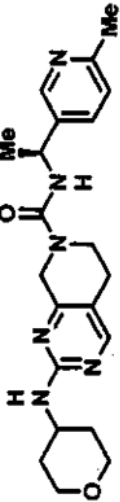
II-233		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	474,1
II-234		[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-isoxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	487,2
II-235		(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	369,1
II-236		(Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	369,2
II-237		(Oxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	359,1
II-238		4-Ciano-3-fluoro-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	411,2

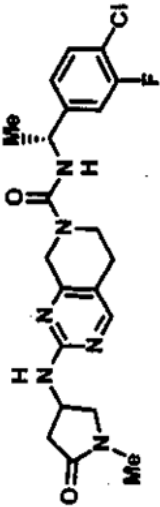
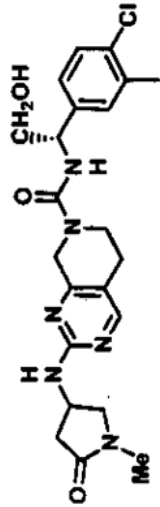
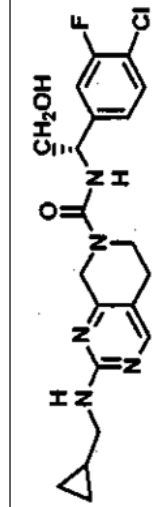
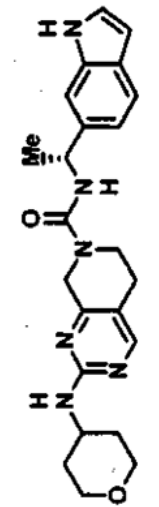
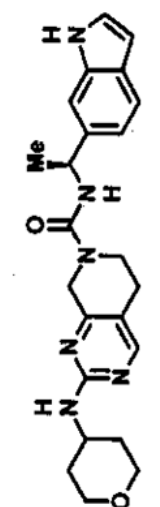
II-239		(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	369,1
II-240		[(3S,4R)-4-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	465,1
II-241		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-o-tollamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	456,1
II-242		[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	487,1
II-243		Bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	350,6

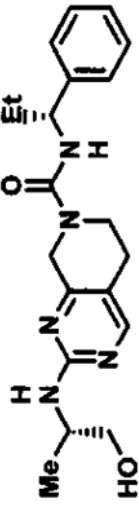
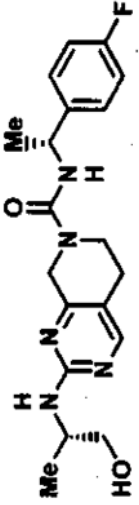
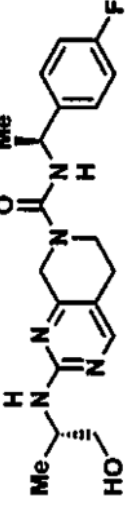
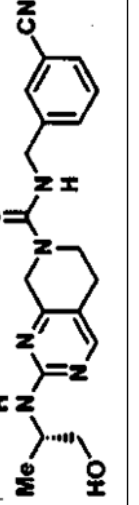
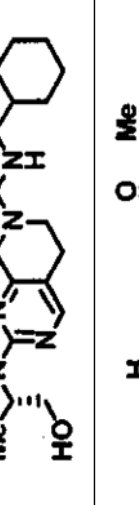
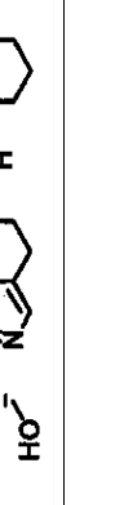
II-244		[(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	487,1
II-245		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-cloro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	476,2
II-246		[(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	537,1
II-247		[(S)-1-Fenil-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	382,2
II-248		4-Fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	416,2
II-249		(6-Metoxi-piridin-3-il-metil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	399,2

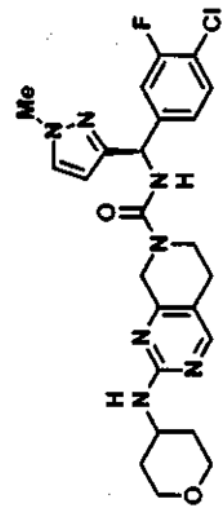
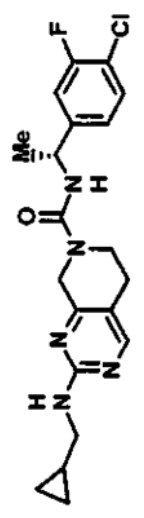
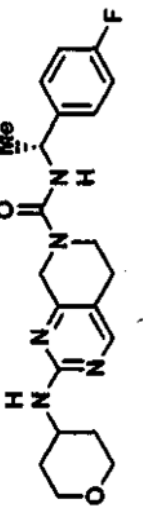
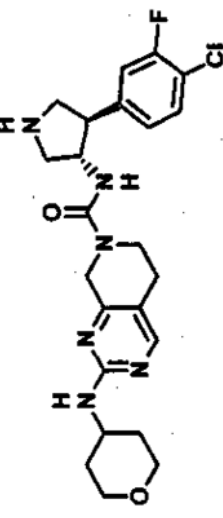
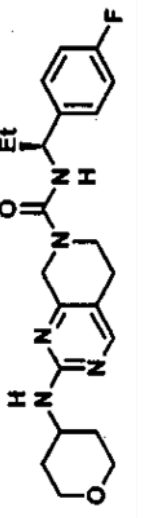
II-250		(5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	387,1
II-251		(Pirimidin-5-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	370,2
II-252		(6-Trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	437,2
II-253		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	517,0
II-254		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-(hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	494,0
II-255		4-Ciano-3-fluoro-bencilamida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	369,1

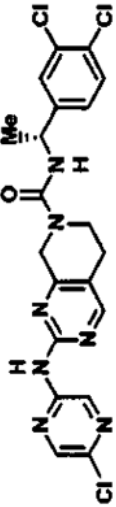
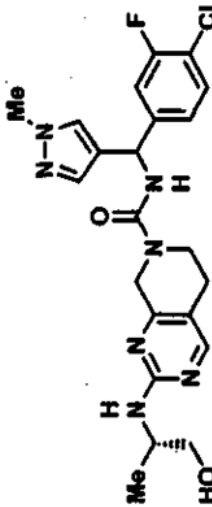
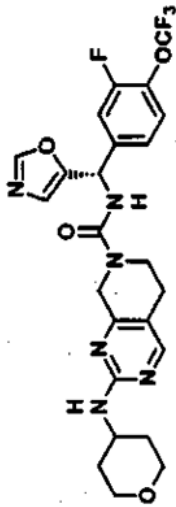
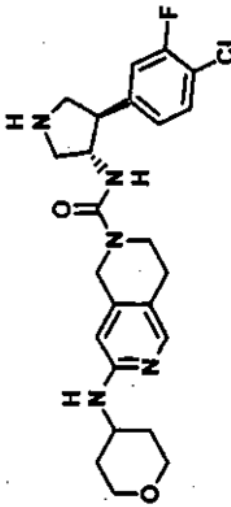
II-256		4-Ciano-3-fluoro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	385,1
II-257		(6-Metoxi-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	399,2
II-258		[(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	499,9
II-259		[(R)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	436,2
II-260		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	472,2

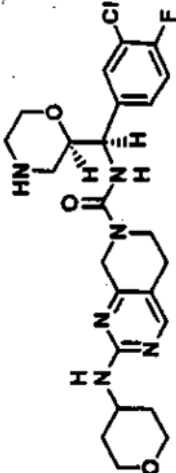
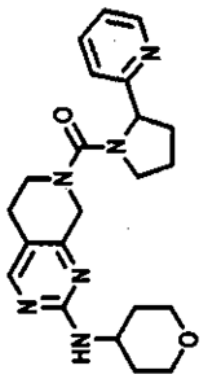
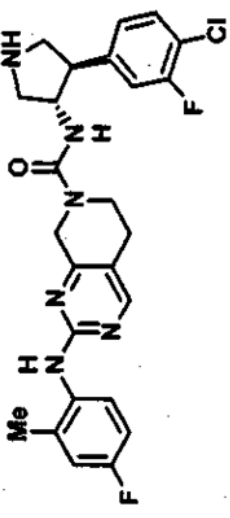
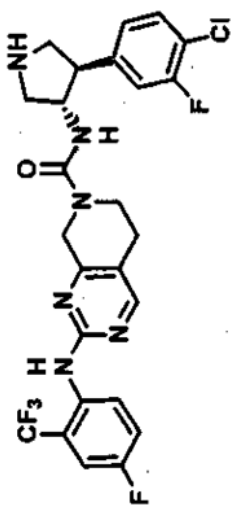
II-261		[(R)-4-Chloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-pirano-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	500,2
II-262		((R)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	356,1
II-263		((R)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	340,2
II-264		3-Ciano-4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-pirano-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	411,1
II-265		[(R)-1-(6-Metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-pirano-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	397,2
II-266		[(S)-1-(6-Metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-pirano-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	397,2

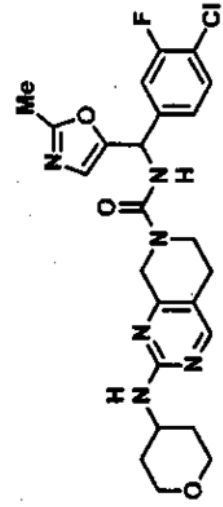
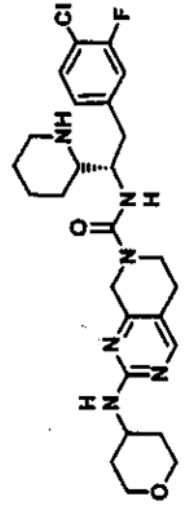
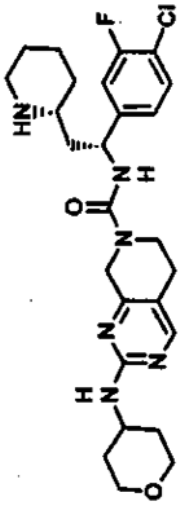
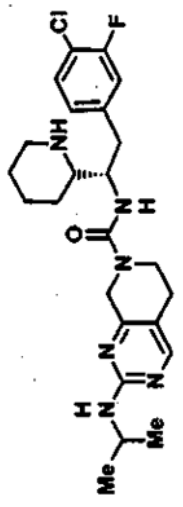
II-267		[1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	447,0
II-268		[1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	463,0
II-269		[S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	420,2
II-270		[R)-1-(1H-Indol-6-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	421,2
II-271		[S)-1-(1H-Indol-6-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	421,2

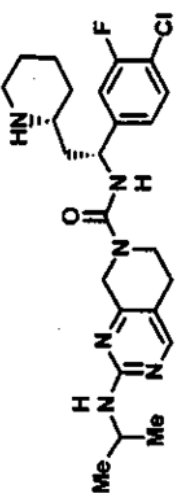
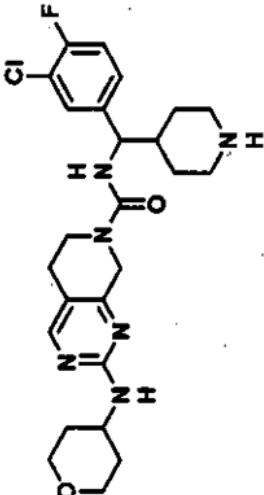
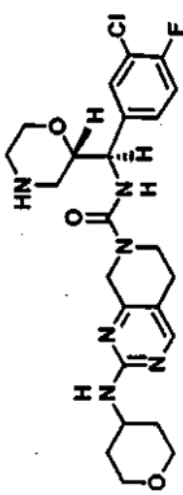
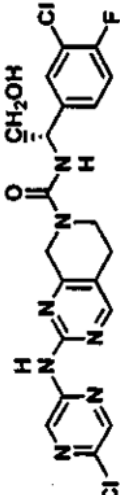
II-272		((R)-1-Fenil-propil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	370,2
II-273		[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	374,1
II-274		[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	374,1
II-275		3-Ciano-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	367,1
II-276		Ciclohexilmetil-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	348,2
II-277		((R)-1-Ciclohexil-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	362,2

II-278		[R]-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	500,0
II-279		[R]-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	404,2
II-280		[R]-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	400,2
II-281		[3S,4R]-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	475,0
II-282		[S]-1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	414,2

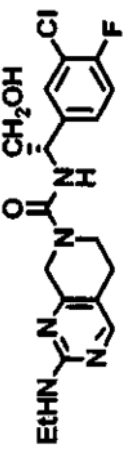
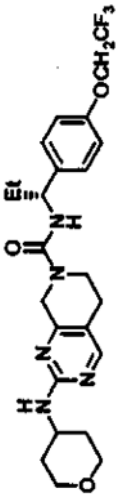
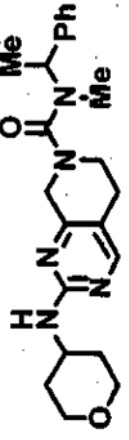
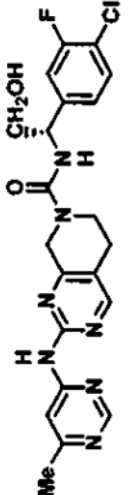
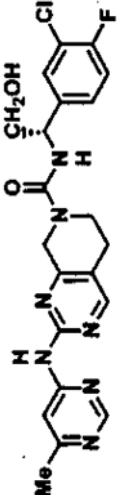
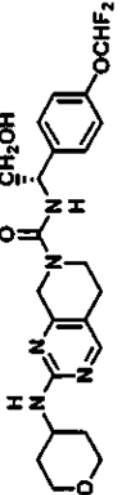
II-283		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-(etil)-amida del ácido 2-(5-cloro-pirazina-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	478,1
II-284		[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	474,1
II-285		[(S)-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-pirano-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	537,2
II-286		[(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirolidin-3-il]-amida del ácido 7-(tetrahidro-pirano-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]nafiridina-2-carboxílico	474,3

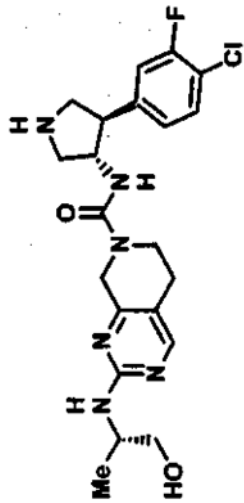
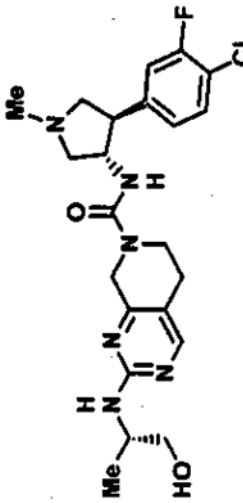
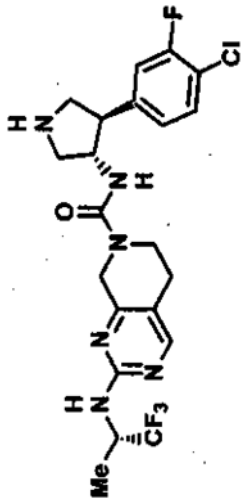
II-287		[4-Cloro-3-fluoro-fenil)-morfolin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	505,3 ¹
II-288		(2-Piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona	409,0
II-289		[(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	499,1
II-290		[(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	553,1

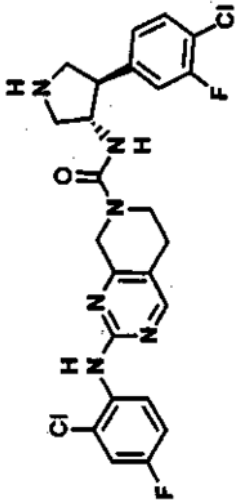
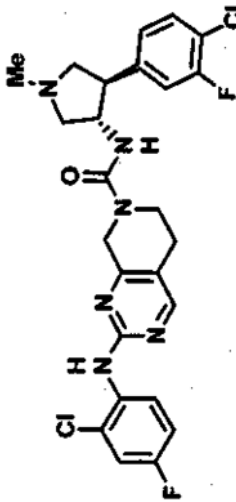
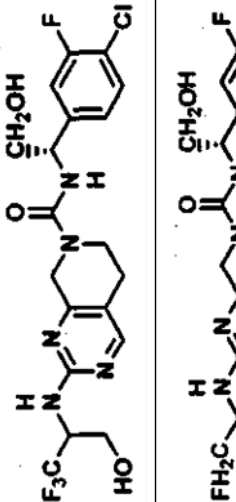
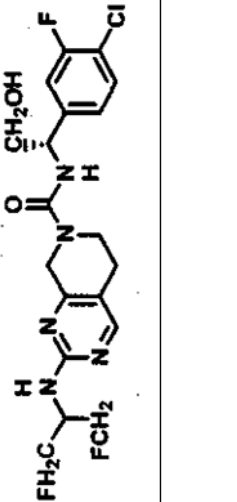
II-291		[(4-Chloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-oxazol-5-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	501,0
II-292		[(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-piperidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	503,3
II-293		[(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-(R)-piperidin-2-il-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	547,3
II-294		[(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-piperidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	461,2

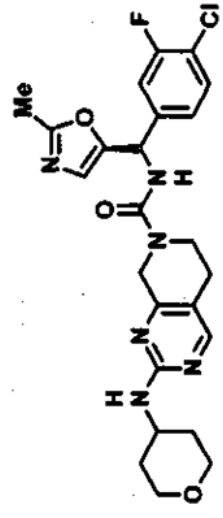
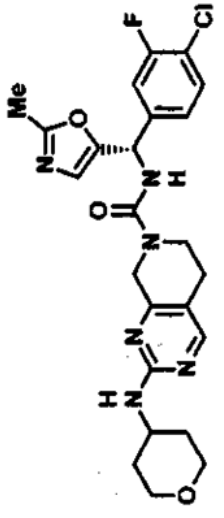
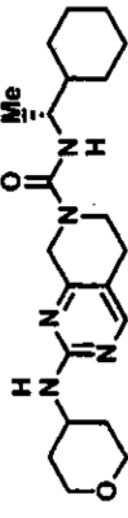
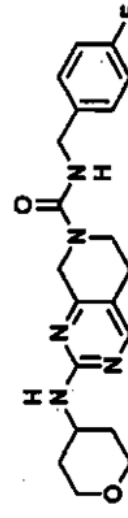
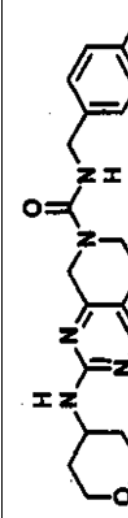
II-295		[(R)-1-(4-Chloro-3-fluoro-fenil)-2-(R)-piperidin-2-il-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	475,3
II-296		[(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-piperidin-4-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	503,3
II-297		[(4-Chloro-3-fluoro-fenil)-morfolin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	505,3 ¹
II-298		[(S)-1-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(5-cloro-pirazin-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	478,1

II-299		3-{1-[2-(Tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carbonil]-pirrolidin-2-il}-benzonitrilo	433,3
II-300		[(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-(R)-piperidin-2-il-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	491,3
II-301		[(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	487,1
II-302		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-etilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	394,2
II-303		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(5-cloro-pirazin-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	478,1

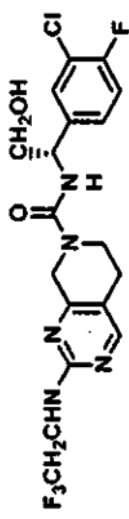
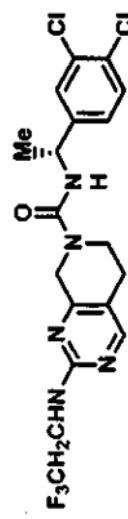
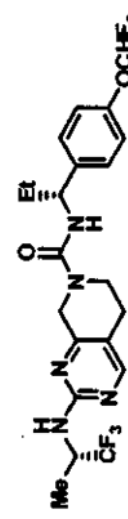
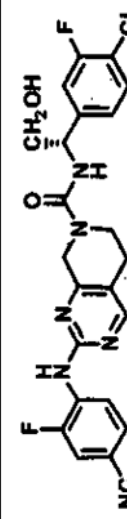
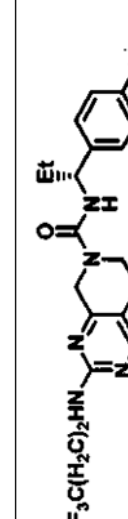
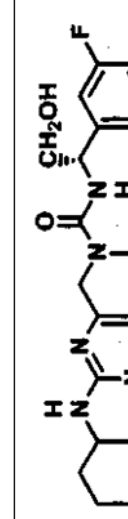
II-304		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-etilamino-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	393,8
II-305		{(R)-1-[4-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-fenil]-propil}-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	494,1
II-306		metil-(1-Fenil-etil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	396,2
II-307		[(S)-1-(4-(Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	500,1
II-308		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	458,1
II-309		[(S)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	464,1

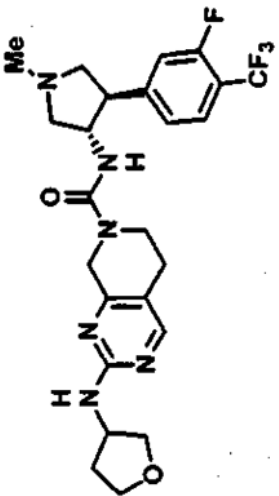
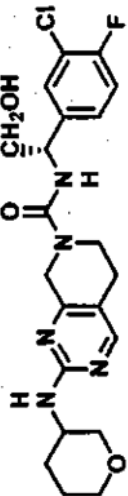
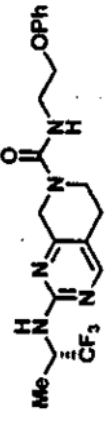
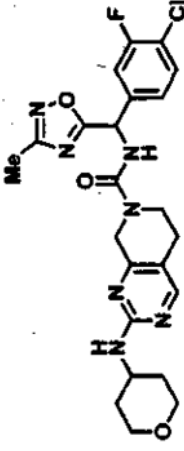
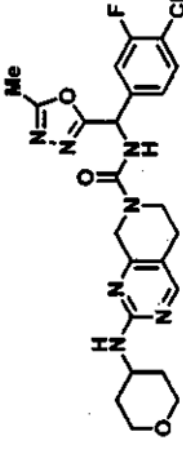
II-310		[(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	450,3
II-311		[(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	463,1
II-312		[(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	486,9

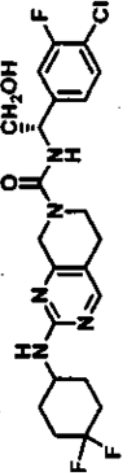
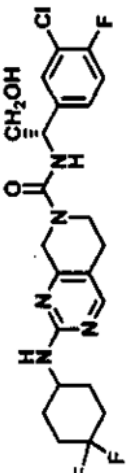
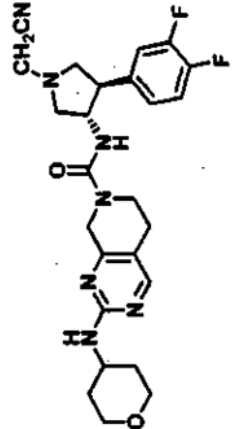
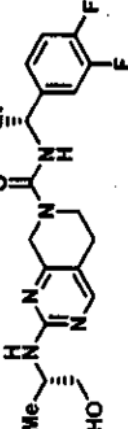
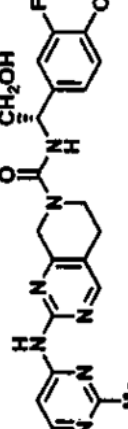
II-313		[(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	N/A
II-314		[(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	N/A
II-315		[1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	478,0
II-316		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-fluoro-1-fluorometil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	N/A

II-317		[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-oxazol-5-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	501,1
II-318		[(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-oxazol-5-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	501,2
II-319		((R)-1-Ciclohexil-etil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	388,2
II-320		4-Fluoro-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	386,1
II-321		4-Cloro-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	402,1

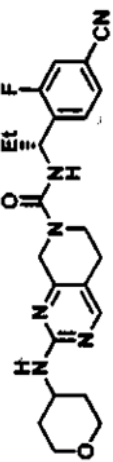
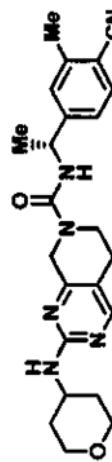
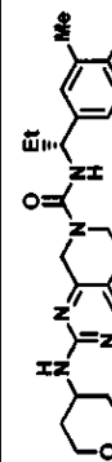
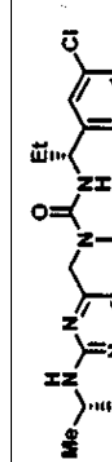
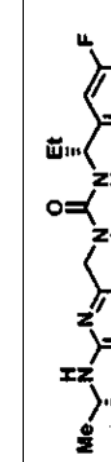
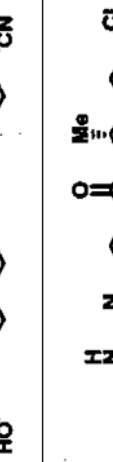
II-322		4-Trifluorometil-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	436,1
II-323		[1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	458,1
II-324		[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	436,2
II-325		[(R)-1-(4-Fluorofenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	388,2
II-326		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	162,1
II-327		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	448,2

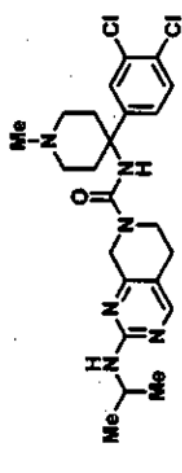
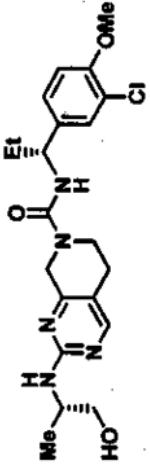
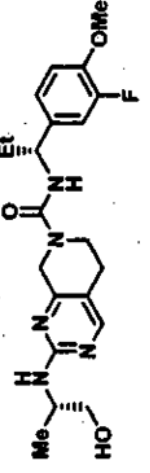
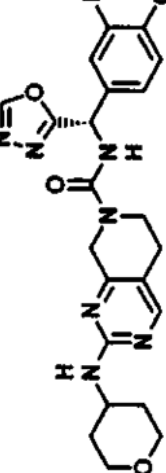
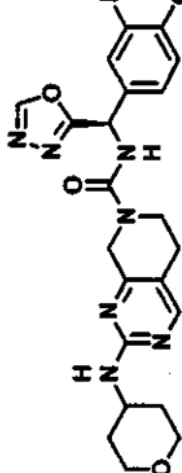
II-328		[(S)-1-(3-Chloro-4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	448,1
II-329		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	449,0
II-330		[(R)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	474,1
II-331		[(S)-1-(4-Chloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	No MS
II-332		[(R)-1-(4-Difluorometoxifenil)-propil]-amida del ácido 2-(3,3,3-trifluoro-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	474,2
II-333		[1-(4-Chloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	450,2

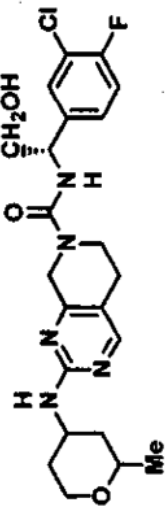
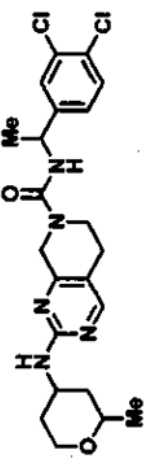
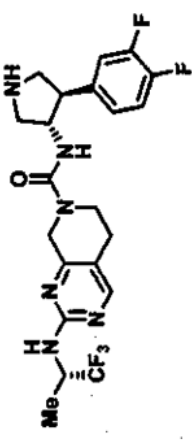
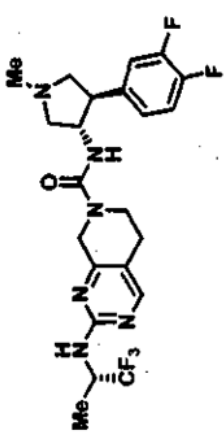
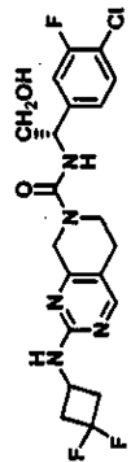
II-334		[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	509,3
II-335		[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	451,1
II-336		(2-Fenoxi-etil)-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	410,1
II-337		[4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	502,2
II-338		[4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	502,0

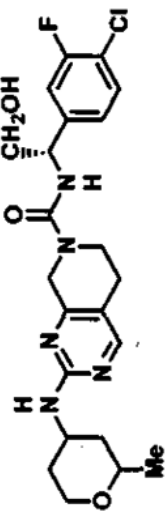
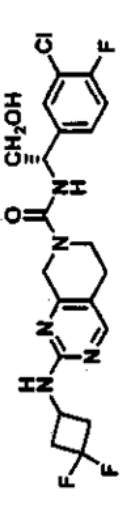
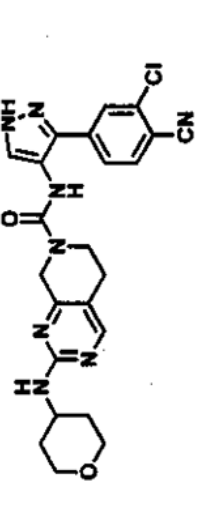
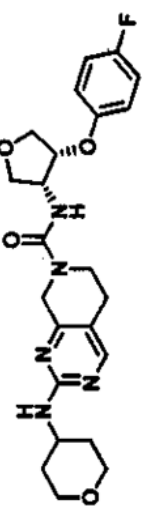
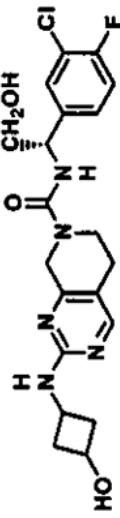
II-339		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4,4-difluoro-ciclohexilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	484,2
II-340		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4,4-difluoro-ciclohexilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	484,2
II-341		[(3S,4R)-1-Cianometil-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	498,1
II-342		[(R)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	406,2
II-343		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	458,2

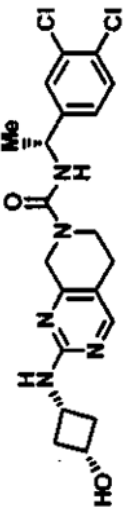
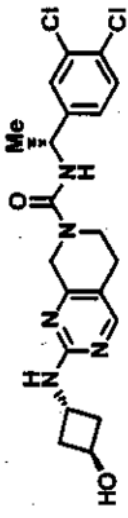
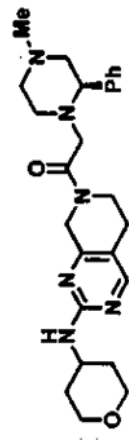
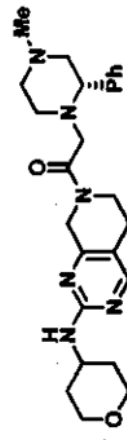
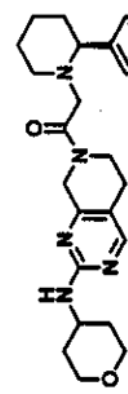
II-344		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	458,2
II-345		[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(S)-pirolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	533,0
II-346		[(R)-1-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	441,1
II-347		[(R)-1-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	455,1
II-348		[(R)-1-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	425,2
II-349		[(R)-1-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	439,2

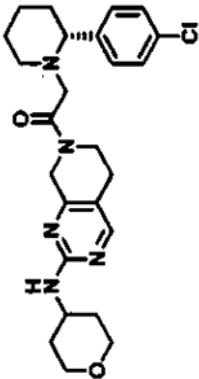
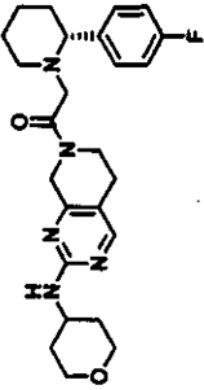
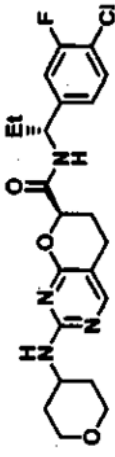
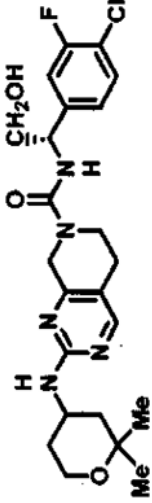
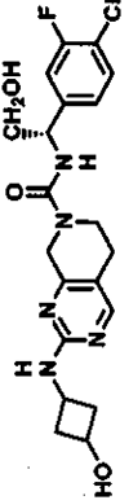
II-350		[(R)-1-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	439,2
II-351		[(R)-1-(4-Ciano-3-metil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	421,2
II-352		[(R)-1-(4-Ciano-3-metil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	435,2
II-353		[(R)-1-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	429,1
II-354		[(R)-1-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	413,2
II-355		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	456,1

II-356		[4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	N/A
II-357		[(R)-1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	434,0
II-358		[(R)-1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	418,2
II-359		[(R)-1-(3-Fluoro-4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	488,1
II-360		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	488,1

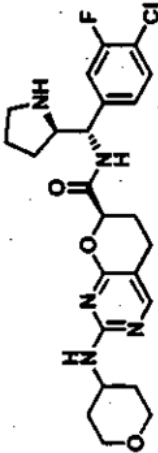
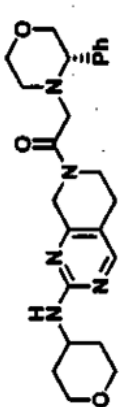
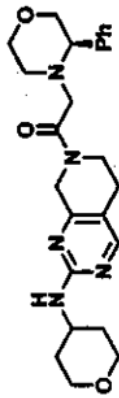
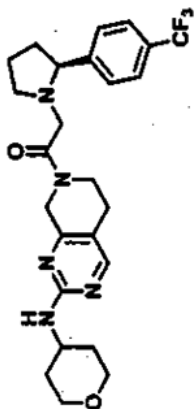
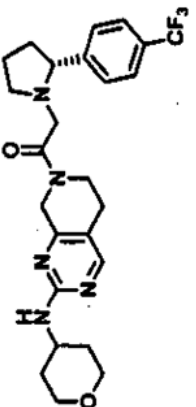
II-361		[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	464,1
II-362		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	464,2
II-363		[(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	471,1
II-364		[(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	485,3
II-365		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	456,2

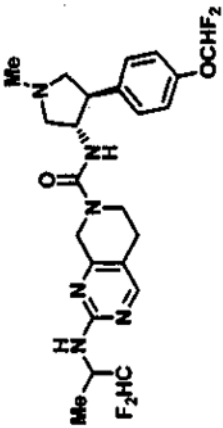
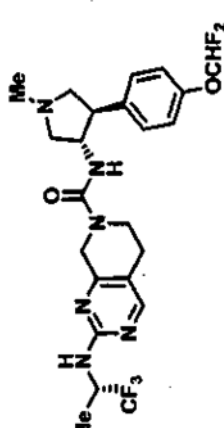
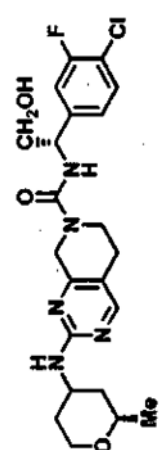
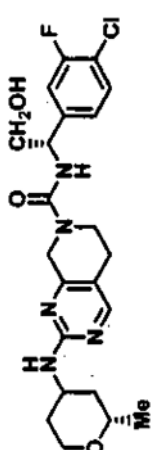
II-366		[1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	464,2
II-367		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	456,2
II-368		[3-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	479,1
II-369		[4-(4-Fluoro-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	458,4
II-370		[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3-hidroxi-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	436,1

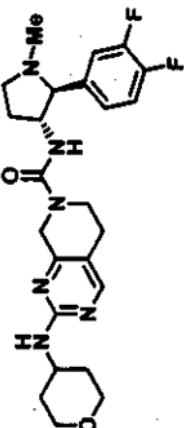
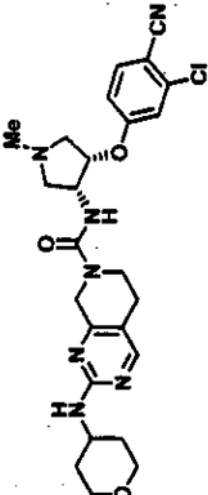
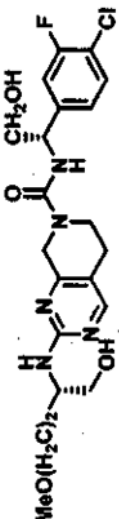
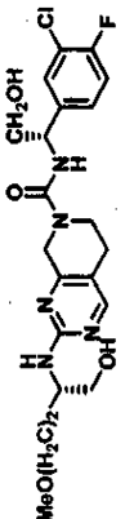
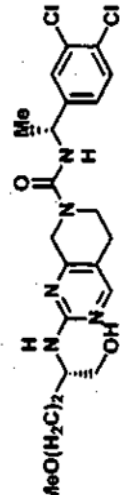
II-371		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilico	436,1
II-372		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilico	436,1
II-373		2-(4-Metil-2-fenil-piperazin-1-il)-1-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona	451,2
II-374		2-(4-Metil-2-fenil-piperazin-1-il)-1-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona	451,2
II-375		2-[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-1-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona	454,1

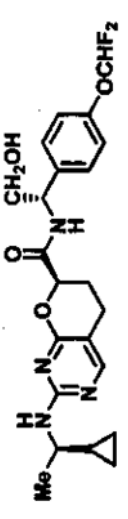
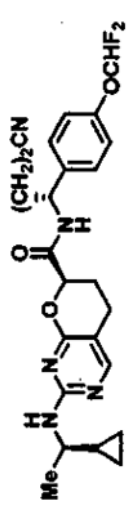
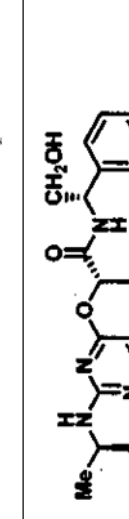
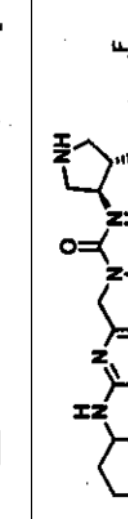
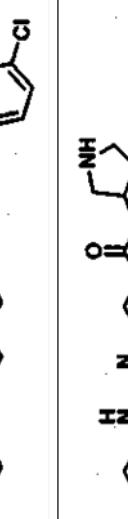
II-376		2-[2-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona	471,1
II-377		2-[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-1-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona	454,0
II-378		[(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxilico	449,0
II-379		[1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilico	478,3
II-380		[1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3-hidroxi-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilico	436,1

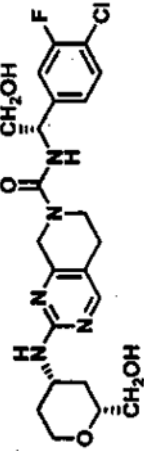
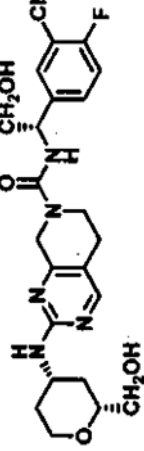
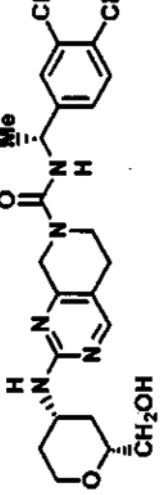
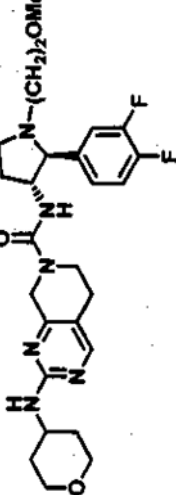
II-381		[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico	499,0
II-382		[(S)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico	465,0
II-383		[4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-(2-fluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	464,8
II-384		[4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-(2-difluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	482,9
II-385		[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-(2-dimetil-tetrahidropiran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	478,3

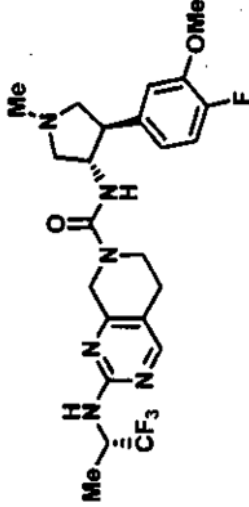
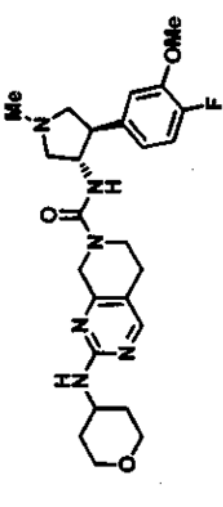
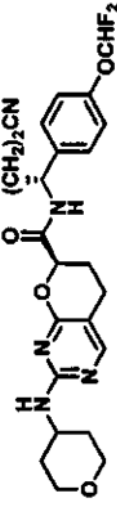
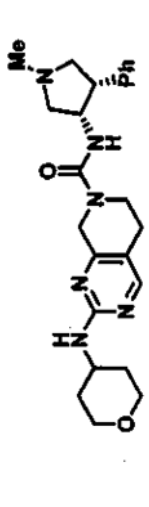
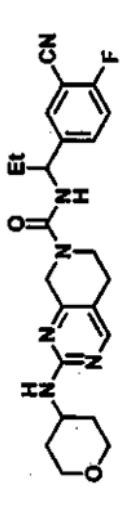
II-386		[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico	490,0
II-387		2-((S)-3-Fenil-morfolin-4-il)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona	438,1
II-388		2-((R)-3-Fenil-morfolin-4-il)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona	438,1
II-389		1-[2-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona	490,1
II-390		1-[2-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona	490,1

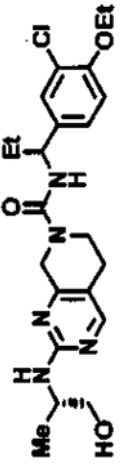
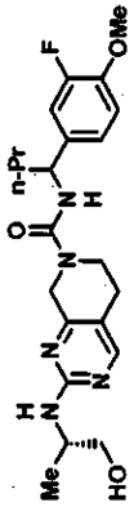
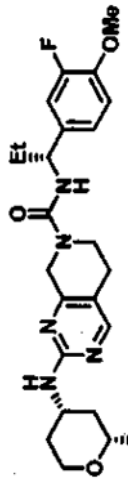
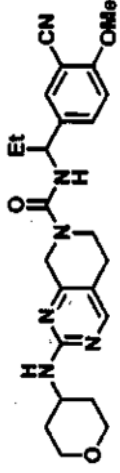
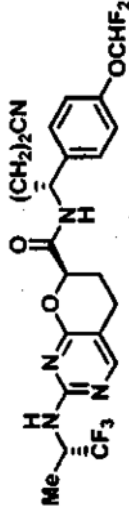
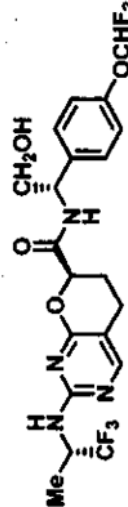
II-391		[4-(4-Difluoromethoxy-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2,2-difluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	496,9
II-392		[(3 S,4R)-4-(4-Difluorometoxi-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	515,0
II-393		[1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	464,2
II-394		[1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	464,2

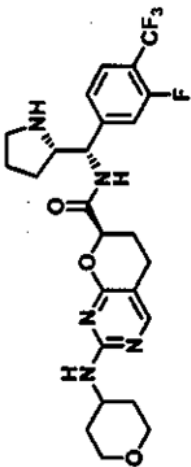
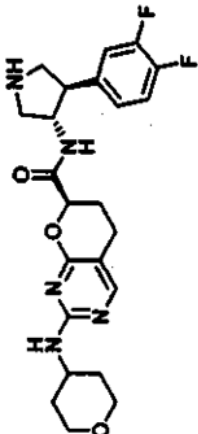
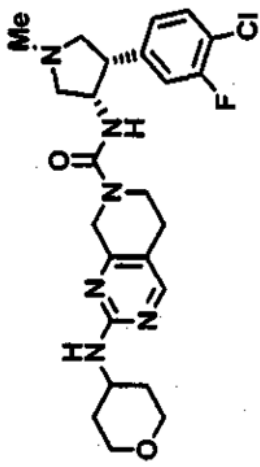
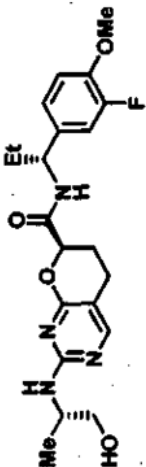
II-395		[2-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	473,2
II-396		[4-(3-Cloro-4-ciano-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	512,3
II-397		[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroxi-metil-3-metoxi-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	468,2
II-398		[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroxi-metil-3-metoxi-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	468,0
II-399		[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroxi-metil-3-metoxi-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	468,1

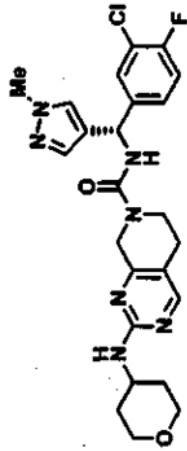
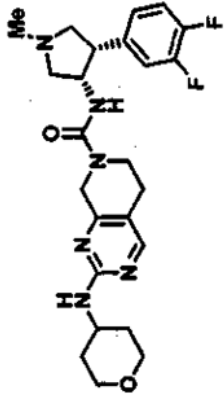
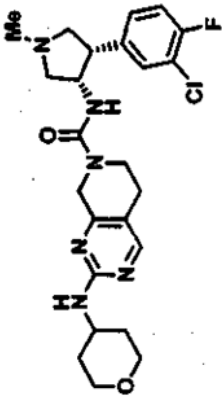
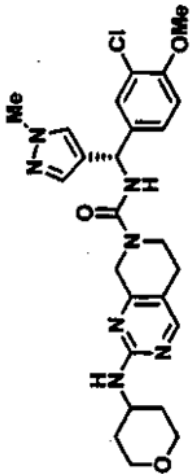
II-400		[(S)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-2-((R)-1-ciclopropil-etilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico	N/A
II-401		[(R)-3-Ciano-1-(4-difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-((R)-1-ciclopropil-etilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico	472,0
II-402		[(S)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (S)-2-((R)-1-ciclopropil-etilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico	449,0
II-403		[4-(4-Cloro-3-fluoro-fenoxi)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	491,3
II-404		[4-(3-Cloro-4-ciano-fenoxi)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	498,2

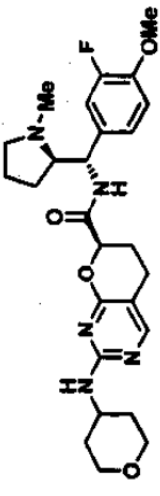
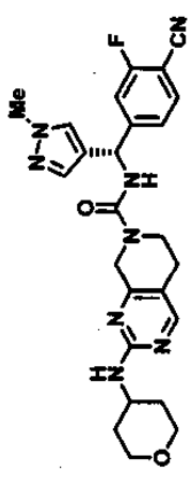
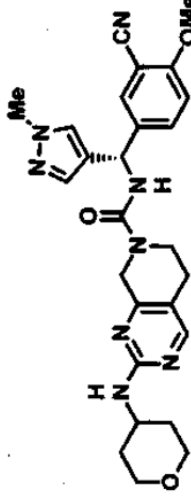
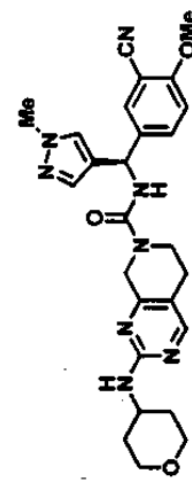
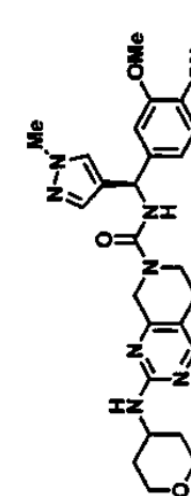
II-405		[1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-di-hidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	480,2
II-406		[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-di-hidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	480,1
II-407		[1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-di-hidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	480,0
II-408		[2-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-di-hidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	517,3

II-409		[(3S,4R)-4-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	497,1
II-410		[(3S,4R)-4-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	485,1
II-411		[(R)-3-Ciano-1-(4-difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico	488,0
II-412		(1-Metil-4-fenil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	437,3
II-413		[1-(3-Ciano-4-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	439,0

II-414		[1-(3-Cloro-4-etoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	448,0
II-415		[1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-butil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	432,2
II-416		[1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	474,2
II-417		[1-(3-Ciano-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	451,0
II-418		[(R)-3-Ciano-1-(4-difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico	500,2
II-419		[(S)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico	477,1

II-420		[(S)-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano [2,3-d]pirimidina-7-carboxílico	524,2
II-421		[(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico	460,2
II-422		[4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	489,2
II-423		[(R)-1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-((S)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico	419,2

II-424		[(S)-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	500,2
II-425		[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	473,3
II-426		[4-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	489,2
II-427		[(S)-(3-Chloro-4-metoxifenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico	512,3

II-428		[(S)-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-metil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico	500,3
II-429		[(R)-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico	491,2
II-430		[(3-Ciano-4-metoxi-fenil)-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico	503,3
II-431		[(3-Ciano-4-metoxi-fenil)-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico	503,2
II-432		[(R)-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico	507,3
1. Mezcla de dos compuestos			

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante diversos métodos representados en los esquemas sintéticos de reacción y los ejemplos ilustrativos que se describen posteriormente. Los materiales de partida y reactivos que se usan en la preparación de estos compuestos están generalmente disponibles en fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999; Comprehensive Organic Syntheses, B. Trost y I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas sintéticos de reacción son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden realizar diversas modificaciones en estos esquemas sintéticos de reacción y se sugiere al experto en la materia que tenga por referencia la divulgación contenida en la presente Solicitud.

Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquemas sintéticos de reacción se pueden aislar y purificar, si se desea, usando técnicas convencionales. Por lo general, tales separaciones implican extracción en múltiples fases, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; cromatografía en capa fina o gruesa en lecho móvil simulado (SMB) y preparativa, así como técnicas de cromatografía en capa fina y cromatografía ultrarrápida a pequeña escala. Tales materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones que se describen en el presente documento se llevan a cabo preferentemente en una atmósfera inerte a presión atmosférica a una temperatura de reacción que varía de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C, y lo más preferente y convenientemente a la temperatura de la sala de trabajo (o ambiente), por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

En los métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo en el presente documento, se separan) hasta el grado de homogeneidad deseado mediante técnicas habituales en la técnica.

La selección de los métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción en múltiples fases, y similares. El experto en la materia podrá aplicar las técnicas de la forma más conveniente para conseguir la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar por conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, mediante hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Se puede obtener un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, básicamente exento de su estereoisómero por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., 1975 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros, y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros básicamente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales (véase, por ejemplo, Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York 1993).

En el método (1), las sales diastereoméricas se pueden formar por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil-, β -feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que portan una funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas se pueden inducir a la separación mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de amino compuestos, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos

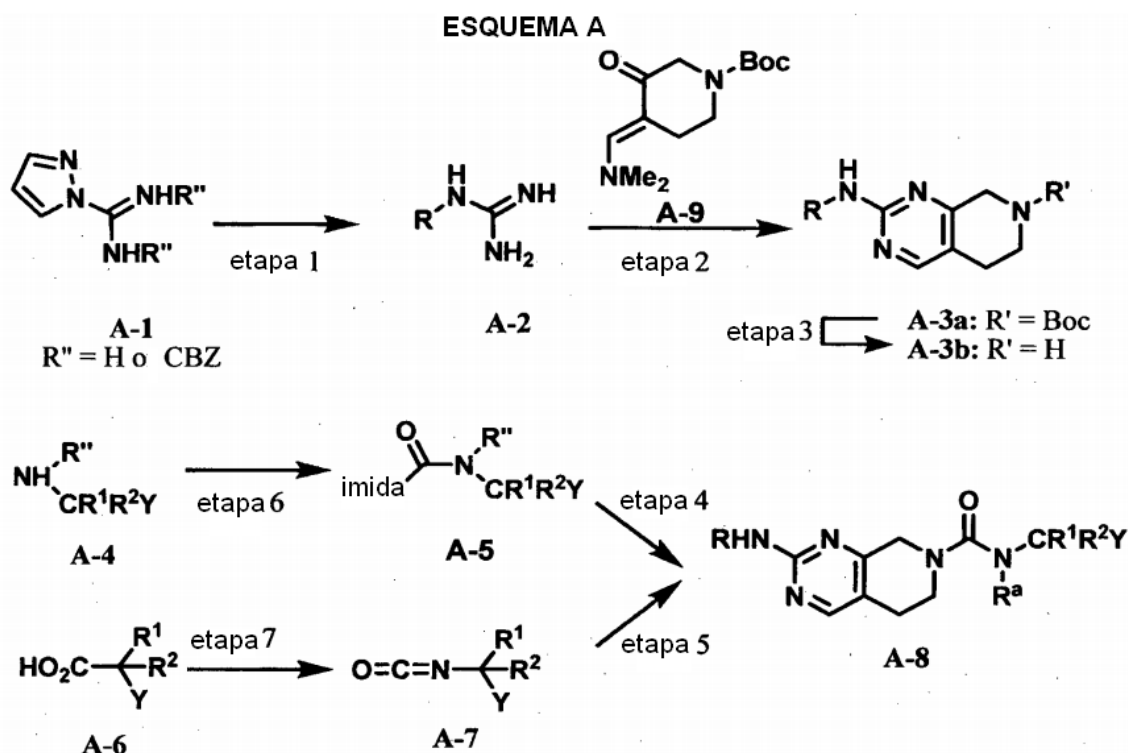
quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, mediante el método (2), el sustrato que se va a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. Eliel y S. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar por reacción de compuestos asimétricos con agentes de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de la separación de los diastereómeros y la hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método de determinación de la pureza óptica implica la preparación de ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, (-) cloroformiato de mentilo en presencia de una base, o un éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem., 1982 47:4165), de la mezcla racémica, y análisis del espectro de RMN ^1H para la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía normal y en fase inversa seguida de métodos de separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento de Patente WO 96/15111). Mediante el método (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" 1989 W. J. Lough, Ed., Chapman & Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., 1990 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica o dicroísmo circular.

Las mezclas racémicas se separaron mediante cromatografía del fluido supercrítico usando un cromatógrafo Mettler Toledo MG II usando una columna AS-H SFC 21,2 x 250 mm 5 μm o una columna AD-H SFC usando MeOH o IPA que contiene TFA al 0,1% como cosolvente. Las condiciones habituales incluyen un caudal de 50 g/min a una temperatura de columna de 40 $^{\circ}\text{C}$. El tiempo de proceso fue por lo general de 5 a 10 min.

Algunos compuestos de los siguientes esquemas se representan con sustituyentes generalizados; sin embargo, el experto en la materia entenderá inmediatamente que se puede variar la naturaleza de los grupos R para proporcionar los diversos compuestos que se contemplan en la presente invención. Además, las condiciones de reacción son a modo de ejemplo y se conocen bien condiciones alternativas. Las secuencias de reacción de los siguientes ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención como se establece en las reivindicaciones.

Los compuestos de la presente invención se preparan mediante el procedimiento general representado en el ESQUEMA A. Los fragmentos requeridos de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina **A-3b** se preparan por condensación de una guanidina sustituida y 4-((dimetilamino)metilen)-3-oxo-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**A-9**) que se prepara por condensación de 3-oxo-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (CASRN 98977-36-7) y *terc*-butoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (CASRN 5815-08-7). Por lo general, la posición 2 de los compuestos de la presente invención está sustituida con una amina secundaria y la fácil disponibilidad de guanidinas N-sustituidas proporciona la flexibilidad de incorporar los sustituyentes contemplados en la presente invención. La síntesis de A-2 se consigue fácilmente por tratamiento del clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamido (**A-1**, R" = H) o el correspondiente *bis*-CBZ derivado (**A-1**; R" = CBZ) con una amina primaria. Una colección estructuralmente diversa de aminas primarias se encuentra fácilmente disponible en fuentes comerciales o mediante preparaciones en la bibliografía que permiten una amplia diversidad en la sustitución de la posición 2. Después de la condensación de **A-2** y **A-9** se retira el grupo protector Boc en condiciones ácidas usando protocolos convencionales para proporcionar un derivado de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**A-3b**).

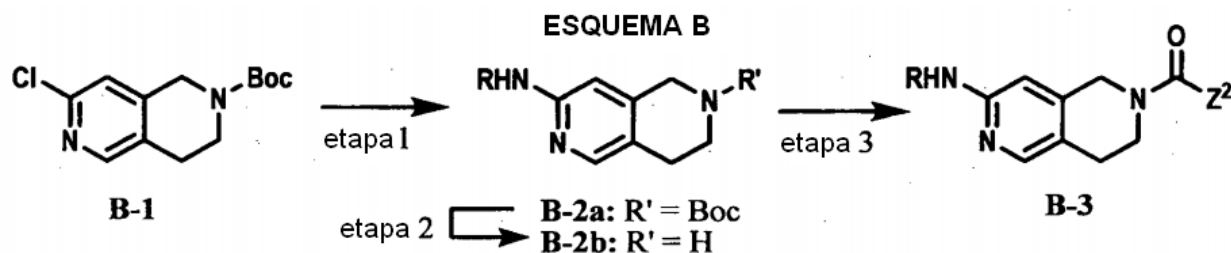


La acilación de la piperidina para proporcionar una urea (**A-3**, $\text{R}' = \text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{CR}^1\text{R}^2\text{Y}$) se puede llevar a cabo por tratamiento de una amina primaria o secundaria (**A-4**) con CDI lo que proporciona una 1H-pirazol-1-carboxamida N-sustituida (**A-5**), que se trata posteriormente con **A-3b** para proporcionar la urea **A-8**. Una ruta alternativa para preparar un agente de acilación activado es convertir un ácido carboxílico sustituido apropiadamente **A-6** en la correspondiente acil azida con DPPA que se puede convertir posteriormente en un isocianato **A-7** mediante una transposición de Curtius. El isocianato reactivo reaccionará fácilmente con **A-3b** para proporcionar **A-8**. (K. Ninomiya *et al.*, Tetrahedron 1974 30:2151; V. V. Sureshbabu *et al.* Tetrahedron Lett. 2008 49:1408).

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención que son amidas en lugar de ureas (**A-3** $\text{R}' = \text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CR}^1\text{R}^2\text{Y}$) se pueden preparar usando derivados de ácido carboxílico activados que se han desarrollado y utilizado ampliamente para la síntesis de péptidos.

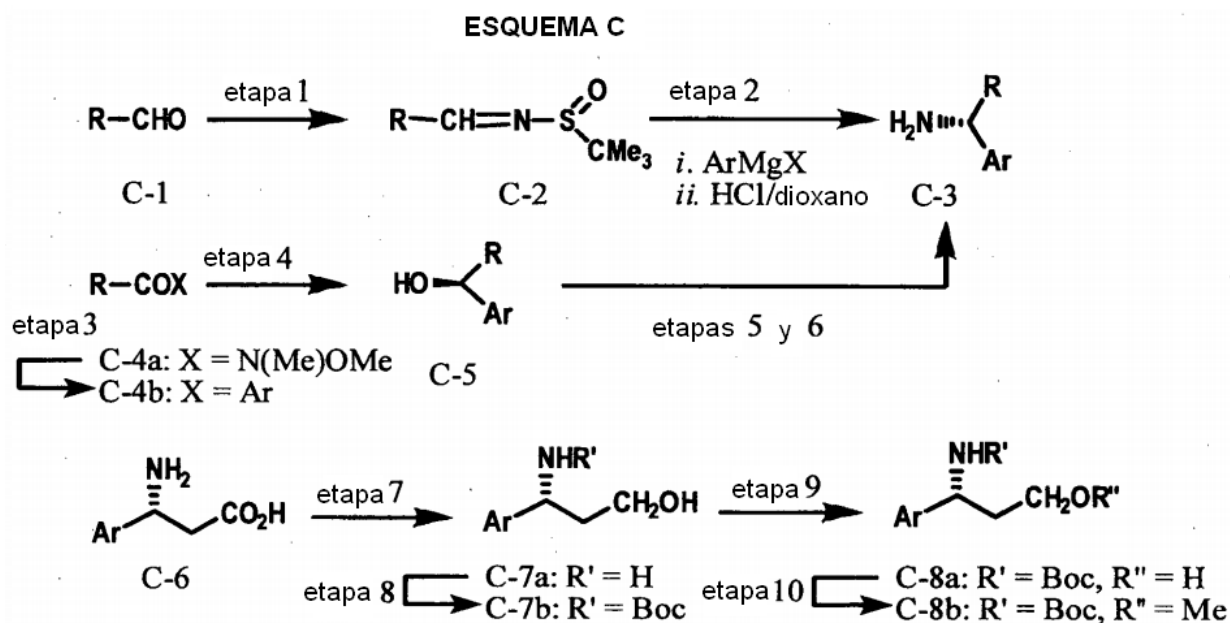
Los ácidos carboxílicos activados incluyen cloruros de ácido o anhídridos de ácido simétricos o mixtos que reaccionan con aminas en un disolvente tal como DMF, DCM, THF, con o sin agua como cosolvente a temperaturas entre 0 °C y 60 °C generalmente en presencia de una base, tal como Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 , DIPEA, TEA o piridina. Los ácidos carboxílicos se convierten en sus cloruros de ácido usando reactivos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia, tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de fosforilo y similares. Estos reactivos se pueden usar en presencia de bases, tales como DIPEA, TEA o piridina.

Alternativamente, se puede convertir un ácido carboxílico en ácidos activados *in situ* por tratamiento del ácido carboxílico con EDC, DCC, BOP, PyBrOP, o p-toluenosulfonato de 2-fluoro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama) y similares, opcionalmente en presencia de modificadores tales como HOBt, con o sin una base tal como NMM, TEA o DIPEA en un disolvente inerte, tal como DMF o DCM, a temperaturas entre 0 °C y 60 °C. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de HATU o HOAt y TEA o DIPEA en DMF, DCM o THF. Se han realizado revisiones de la acilación de aminas (J. March, véase anteriormente, pp. 417-425; H. G. Benz, Synthesis of Amides and Related Compounds en Comprehensive Organic Synthesis, E. Winterfeldt, ed., vol. 6, Pergamon Press, Oxford 1991 pp. 381-411; véase R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations -A Guide to Functional Group Preparations, 1989, VCH Publishers Inc., Nueva York; pp. 972-976).



Los compuestos dentro del alcance de la presente invención que son 5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-amina se preparan a partir de 7-cloro-3,4-dihidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (**B-1**). (CASRN 1060816-50-3 adquirido en Anichem Inc.). La introducción de la amina deseada en la posición 3 se consigue mediante aminación catalizada con paladio. La retirada posterior del Boc proporciona la piridina, que se puede elaborar adicionalmente como se ha descrito anteriormente.

La introducción de aminas primarias o secundarias por reemplazo de un grupo saliente en un anillo de (hetero)arilo se puede llevar a cabo mediante acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig catalizado con paladio de una amina y **B-1** (J. P. Wolfe y S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* 2000 65:1144-1157 y *Acc. Chem. Res.* 1998 31:805-818; J. P. Wolfe *et al.* *J. Org. Chem.* 2000 65:1158; J. F. Hartwig *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998 37:2046-2067). Las condiciones habituales incluyen Pd(dppf)Cl₂ en presencia de una base, por ejemplo *tert*-butoxido sódico o Cs₂CO₃, y un disolvente aprótico. Los grupos salientes habituales incluyen halógeno y triflatos y los grupos salientes óptimos dependerán del reactante preciso.



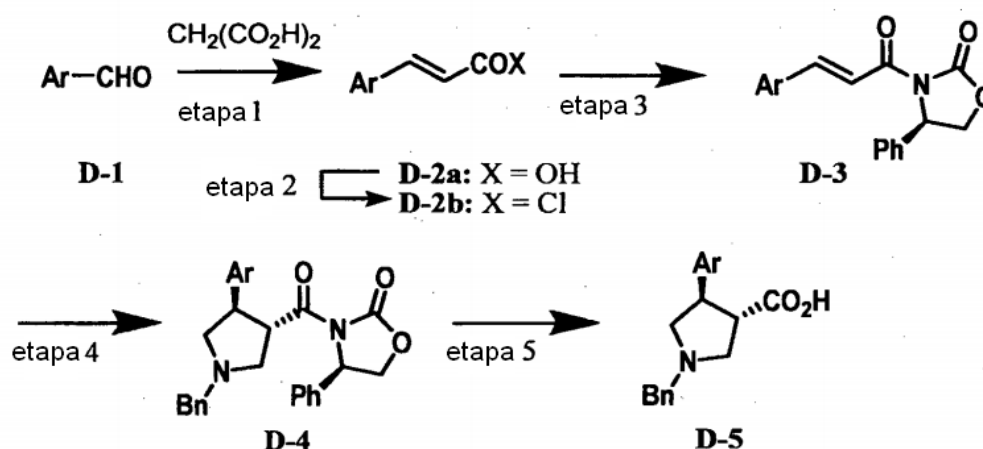
Los compuestos dentro del alcance de la presente invención requieren aminas sustituidas **A-4** que son opcionalmente quirales. Estas aminas se pueden preparar usando los métodos generales representados en el ESQUEMA C. La adición de un reactivo de aril Grignard o arillitio a *N-tert*-butilsulfinilaminas quirales (**C-2**) proporciona directamente aminas quirales (**C-3**) (D. A. Cogan *et al.*, *Tetrahedron* 1999 55:8883-8904). A su vez, las iminas están disponibles a partir de la gran diversidad de aldehídos que se pueden preparar fácilmente o adquirir. Alternativamente, se puede someter un derivado de 1-aril-1-etanona (**C-4b**) a reducción de hidruro quiral (etapa 4) con (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol y borano dietilanilina (A.M. Salunkhe y E. R. Burkhardt *Tetrahedron Lett.* 1997 38(9)1523-1526 y 38(9)1519-1522; y E. J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1987 109:5551) para proporcionar un alcohol quiral, que a continuación se convierte en la correspondiente amina mediante síntesis de Gabriel utilizando condiciones de Mitsunobu para introducir el resto ftalimida (etapas 5 y 6).

Las condiciones de Mitsunobu (D. L. Hughes, *The Mitsunobu Reaction*, en *Organic Reactions*, volumen 42, 1992, John Wiley & Sons, Nueva York; pp. 335-656) comprenden alcoholes activantes con una mezcla de una fosfina, tal como una trialquilfosfina tal como tributilfosfina ((*n*-Bu)₃P); trifenilfosfina (Ph₃P) y similares y un diazo-compuesto tal como DEAD, DIAD o azodicarboxilato de di-*tert*-butilo en un disolvente inerte usado habitualmente para tales transformaciones tal como THF, tolueno, DCM. No existe ninguna limitación particular en la naturaleza del disolvente que se puede emplear, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso en la reacción o los reactivos

implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. La reacción se puede llevar a cabo en un amplio intervalo de temperaturas que varía de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

- 5 Alternativamente, se pueden preparar compuestos intermedios de amino alcohol quirales por reducción de hidruro de aminoácidos (por ejemplo, C-6). La fácil disponibilidad de aminoácidos quirales proporciona una rica diversidad de fragmentos sintéticos que se pueden incorporar a los compuestos dentro del alcance de la presente invención (R. M. Williams, Synthesis of optically Active α -Amino Acids, vol. 7 de Organic Chemistry Series; Baldwin, J.E.; Magnus, P.D. (Eds.); Pergamon Press, Oxford 1989). El amino alcohol resultante (C-7a) se puede proteger en el N o el O para la modificación adicional del fragmento. La condensación de aminas O-sililadas proporciona los derivados sustituidos con hidroxil metil dentro del alcance de la presente invención, y el alcohol desprotegido permite la modificación adicional del sustituyente R^1 . Los ejemplos que siguen a continuación proporcionan ejemplos de la modificación adicional del alcohol.

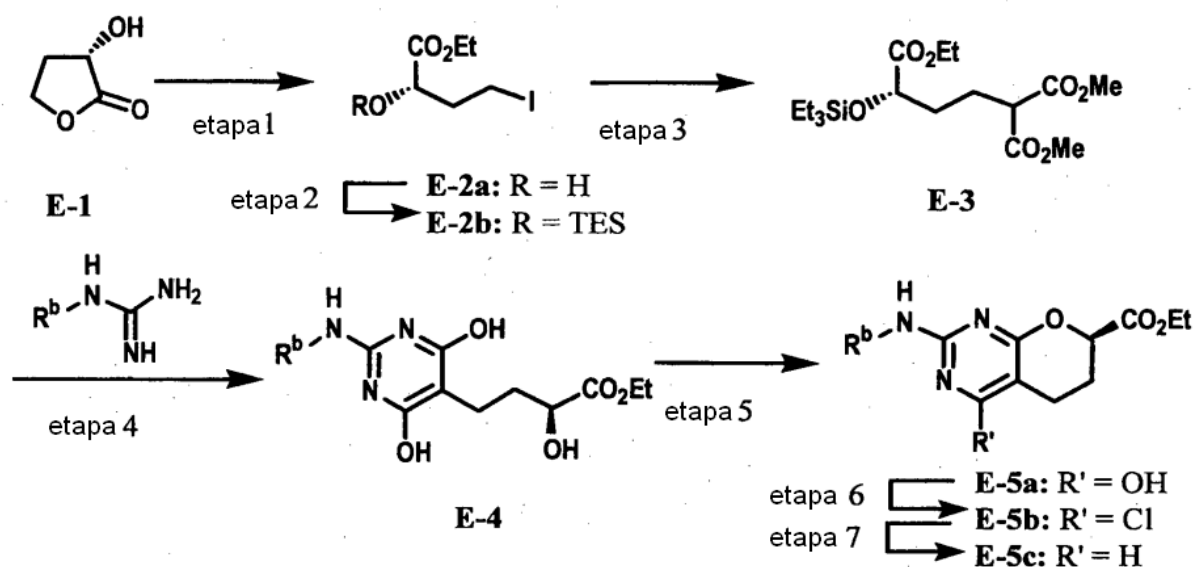
ESQUEMA D



Los ácidos 4-aril-1-bencil-pirrolina-3-carboxílicos se preparan a partir de benzaldehídos sustituidos **D-1** fácilmente disponibles por condensación de Knoevenagel con ácido malónico para proporcionar un ácido acrílico sustituido. La condensación del correspondiente cloruro de ácido con (R)-4-feniloxazolidin-2-ona introduce un auxiliar quiral, que proporciona **D-4** quiral después de una adición 1,3-dipo de una azometino metilida. La hidrólisis de la amida proporciona un ácido carboxílico, que se puede convertir en el isocianato y condensar con una amina y desproteger para proporcionar los compuestos dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención en los que Z^2 es un derivado de 3-amino-4-aril-pirrolidina se preparan convenientemente a partir de un ácido 4-aril-pirrolidina-3-carboxílico protegido en el N usando la transposición de Schmidt (véase, por ejemplo, ejemplo 68).

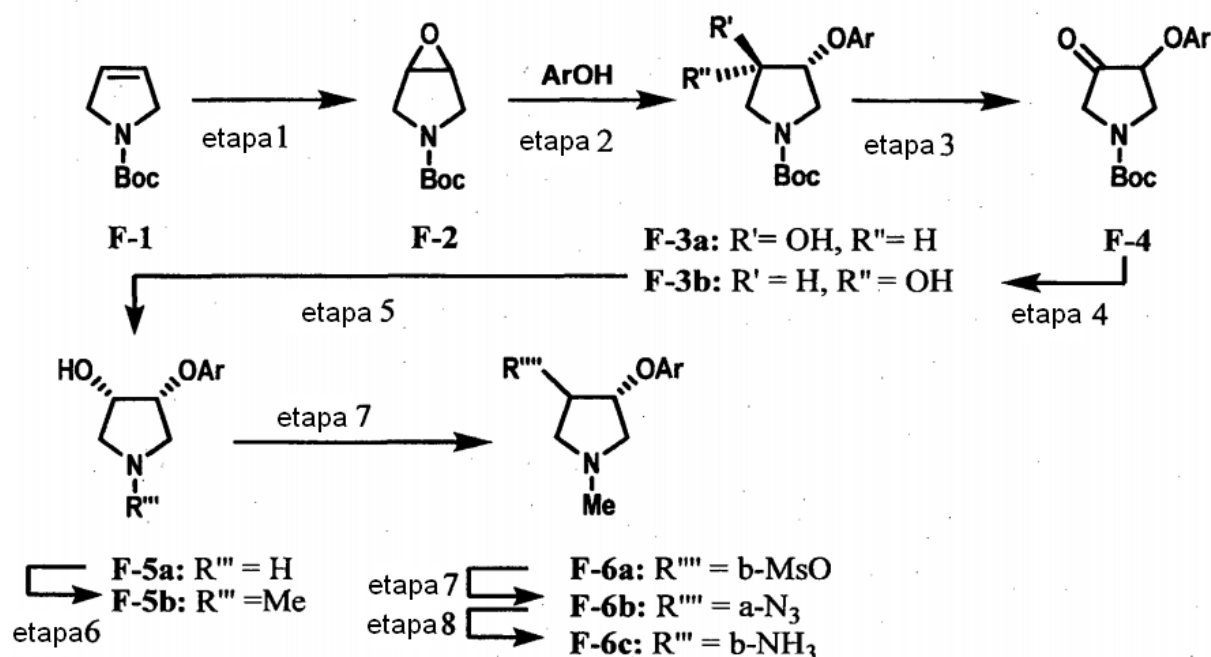
ESQUEMA E



Los ácidos 2-(sustituido)amino-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílicos se prepararon mediante las etapas representadas en el ESQUEMA E. Se preparó 1,1-dimetil 4-(trietilsililo)butano-1,1,4-tricarboxilato de (S)-4-etilo (E-2b) por apertura de anillo de E-1 con desplazamiento concomitante del hidroxilo terminal con yoduro seguido de desplazamiento del yoduro con malonato de dimetilo. La síntesis principal proporciona un enfoque extremadamente general de la preparación del anillo de pirimidina que se utilizó para preparar E-4. Un fragmento es un compuesto β-dicarbonílico. Los carbonilos pueden estar compuestos por cetonas, aldehídos, derivados de ácido carboxílico o nitrilos. El segundo segmento de tres átomos es amidina, urea, tiourea o guanidina. La diversidad de equivalentes capaces de experimentar esta reacción proporciona una flexibilidad considerable en la preparación de pirimidinas sustituidas (D. J. Brown, Pyrimidines and their benzo Derivatives in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. J. Boulton y A. McKillop (ed) vol. 3 parte 2b, cap. 2.13, Pergamon Press, Oxford 1984 pp. 57-157; D. J. Brown, The Pyrimidines, Suplemento II en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A. Weissberger y E. C. Taylor (ed), Wiley Interscience, Nueva York 1985, pp. 21-62).

La ciclación de E-4 para proporcionar la cadena principal deseada de 6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina se consiguió utilizando el protocolo de Mitsunobu. El sustituyente hidroxilo residual se retiró mediante un proceso de dos etapas de cloración y escisión hidrogenolítica para proporcionar E-5c. La hidrólisis del éster y la conversión del ácido resultante en la amida deseada se llevaron a cabo como se ha descrito anteriormente.

ESQUEMA F



Las 1-alkil-3-ariloxi-4-amino-pirrolidinas (**F-6c**) que son compuestos intermedios útiles para algunos compuestos dentro del alcance de la invención se preparan a partir de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**F-1**, CASRN 73286-70-1). La epoxidación de **F-1** y posterior apertura de anillo proporciona el *trans* hidroxil éter **F-3a**. La inversión del resto 3-hidroxi se consiguió por oxidación y nueva reducción con L-selectride para proporcionar el isómero *cis* necesario **F-3b**. La N-metilación se puede llevar a cabo mediante desprotección catalizada con ácido del Boc seguido de aminación reductora para introducir la sustitución alquilo. Finalmente, el grupo 4-amino se introdujo mediante una secuencia en tres etapas que consiste en mesilación del alcohol, desplazamiento del sustituyente mesiloxi con azida y finalmente reducción de la azida. La última reacción se consiguió convenientemente utilizando el protocolo de Staudinger con Ph₃P aunque también se puede emplear otras metodologías. El experto en la materia reconocerá otras metodologías que se puedan adaptar para preparar el compuesto intermedio deseado. La incorporación de **F-6c** al producto final se puede llevar a cabo mediante procedimientos descritos anteriormente. El experto en la materia entenderá que la secuencia se puede usar para preparar el correspondiente tioéter y sus productos de oxidación por sustitución de un tiofenilo por el fenol en la etapa 2. De forma análoga, la apertura de anillo de **F-2** con una azida y posterior reducción y arilación de la amina resultante proporcionará las correspondientes arilaminas.

Los ESQUEMAS descritos anteriormente proporcionan procedimientos generales que se han aplicado a los compuestos incluidos en la presente invención. Los ejemplos que siguen a continuación contienen detalles adicionales que son útiles para introducir las diversas características estructurales que se encuentran en los compuestos específicos.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La determinación de la actividad de la actividad de ERK de un compuesto de fórmula **I** es posible mediante diversos métodos de detección directos e indirectos. Ciertos compuestos a modo de ejemplo que se describen en el presente documento se sometieron a ensayo con un ensayo de inhibición de ERK (Ejemplo 77). El intervalo de actividades de unión a ERK de los Ejemplos **I-1** a **I-150** fue desde menor de 1 nM (nanomolar) a aproximadamente 10 μM (micromolar). Se usó un ensayo funcional basado en células (Ejemplo 79) para determinar el efecto de los inhibidores de ERK en la señalización corriente abajo. Se pueden encontrar valores representativos para estos ensayos en la TABLA 2 en el ejemplo 77.

La actividad citotóxica o citostática de los compuestos de fórmula **I** a modo de ejemplo se midió mediante: establecimiento de una línea celular tumoral proliferante de mamífero en un medio de cultivo celular, adición de un compuesto de fórmula **I**, cultivo de las células durante un período de aproximadamente 6 h a aproximadamente 5 d; y medida de la viabilidad celular (Ejemplo 78). Se usaron ensayos basados en células *in vitro* para medir la viabilidad, es decir la proliferación (CI₅₀), y la citotoxicidad (CE₅₀).

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y al menos un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos de uso de los compuestos de la invención para preparar tales composiciones y medicamentos. En un ejemplo, se pueden formular los compuestos de Fórmula I con el grado deseado de pureza por mezcla con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que son no tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de dosificación a temperatura ambiente y al pH apropiado. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero varía por lo general en algún punto de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de Fórmula I se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de Fórmula I son estériles. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, en forma de una composición sólida o amorfa, en forma de una formulación liofilizada o en forma de una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican, y administran de forma consistente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, la gravedad del trastorno, el paciente particular que se está tratando, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el lugar de suministro del agente, el método de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por los médicos practicantes. La "cantidad eficaz" del compuesto que se va a administrar estará gobernada por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la actividad de ERK. Por lo general, tal cantidad puede ser inferior a la cantidad que es tóxica para las células normales, o para el paciente en su conjunto.

La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación se puede envasar en diversas formas dependiendo del método usado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los expertos en la materia conocen bien los recipientes adecuados e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sobrecitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El recipiente también puede incluir un montaje a prueba de manipulaciones para evitar el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el recipiente tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta también puede incluir las advertencias apropiadas.

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Algunos ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula I, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo películas, o microcápsulas. Algunos ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables, de ácido láctico-ácido glicólico desagradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por un copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y ácido poliD-(-)-3-hidroxibutírico.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de fórmula I. Una dosis habitual puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis se puede administrar una vez al día (QID), dos veces por día (BID), o con mayor frecuencia, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que incluyen absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden tener influencia en la dosificación y el régimen de administración. Cuando se administran por vía oral, la píldora, cápsula, o comprimido se puede ingerir diariamente o con menor frecuencia durante un período de tiempo especificado. El régimen se puede repetir para diversos ciclos de terapia.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes para el aumento de volumen, y agentes activos adicionales.

Una formulación habitual se prepara por mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los expertos en la materia conocen bien los vehículos y excipientes adecuados y se describen con detalle, por ejemplo, en Ansel, Howard C., *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.*, Remington: The Science and Practice

of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulgentes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, sustancias de deslizamiento, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco también son útiles para los fines de formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas. Los materiales preferentes para las mismas incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral del compuesto activo en las mismas, se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, sustancias coloreadas o colorantes y, si se desea, agentes emulgentes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o las combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es un comprimido que contiene aproximadamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg o 500 mg del compuesto de la invención compuesto con aproximadamente 90-30 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 5-40 mg de croscarmelosa sódica, aproximadamente 5-30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y aproximadamente 1-10 mg de estearato de magnesio. Los ingredientes en polvo se mezclan conjuntamente en primer lugar y a continuación se mezclan con una solución de la PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y comprimir para formar un comprimido usando equipo convencional. Un ejemplo de una formulación de aerosol se puede preparar por disolución del compuesto, por ejemplo 5-400 mg, de la invención en una solución tampón adecuada, por ejemplo un tampón fosfato, y adición de un tonificante, por ejemplo una sal tal como cloruro sódico, si se desea. La solución se puede filtrar, por ejemplo, usando un filtro de 0,2 micrómetros para retirar impurezas y contaminantes.

En una realización, la composición farmacéutica también incluye al menos un agente antiproliferativo adicional.

Por lo tanto, una realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización adicional incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para los fines de administración de la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que por lo demás son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o mediante cualquier otra vía deseada.

Terapia de combinación

Los compuestos de fórmula I se pueden emplear solos o junto con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se describe en el presente documento, tal como un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula I se combina en una formulación de combinación farmacéutica, o régimen de dosificación en forma de terapia de combinación, con un segundo compuesto que tiene propiedades antiproliferativas o que es útil para tratar un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o el régimen de combinación tiene preferentemente actividades complementarias al compuesto de fórmula I modo que no se ven afectados de forma adversa entre sí. La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y mostrarse "sinérgica", es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos usados conjuntamente es mayor que la suma de los efectos que resulta del uso de los compuestos por separado.

La terapia de combinación se puede administrar en forma de un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye administración conjunta, usando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica individual, y la administración consecutiva en cualquier orden, en el que existe preferentemente un período de tiempo durante el cual ambos (o la totalidad) de los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes administrados conjuntamente anteriores son las usadas habitualmente y se pueden disminuir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y

los otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden de ese modo la administración de al menos un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable y el uso de al menos un método de tratamiento de cáncer distinto. Las cantidades del compuesto o compuestos de fórmula I y los otros agente o agentes quimioterapéuticos farmacéuticamente activos y la cadencia relativa de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

10 ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

También se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos que se describen en el presente documento. En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto en, o asociado a, el recipiente. El término "prospecto" se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias concernientes al uso de tales productos terapéuticos. Tales recipientes incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, envases blíster, etc. El recipiente se puede formar con diversos materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de fórmula I, o una formulación del mismo que es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón que se puede perforar con una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de fórmula I. Además, o alternativamente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprende un diluyente farmacéutico, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina taponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Además, puede incluir otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas.

Los kits son adecuados para el suministro de formas orales sólidas de un compuesto de fórmula I, tales como comprimidos o cápsulas. Tal kit puede incluir diversas dosificaciones unitarias. Un ejemplo de tal kit es un "envase blíster". Los envases blíster se conocen bien en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación unitaria farmacéuticas.

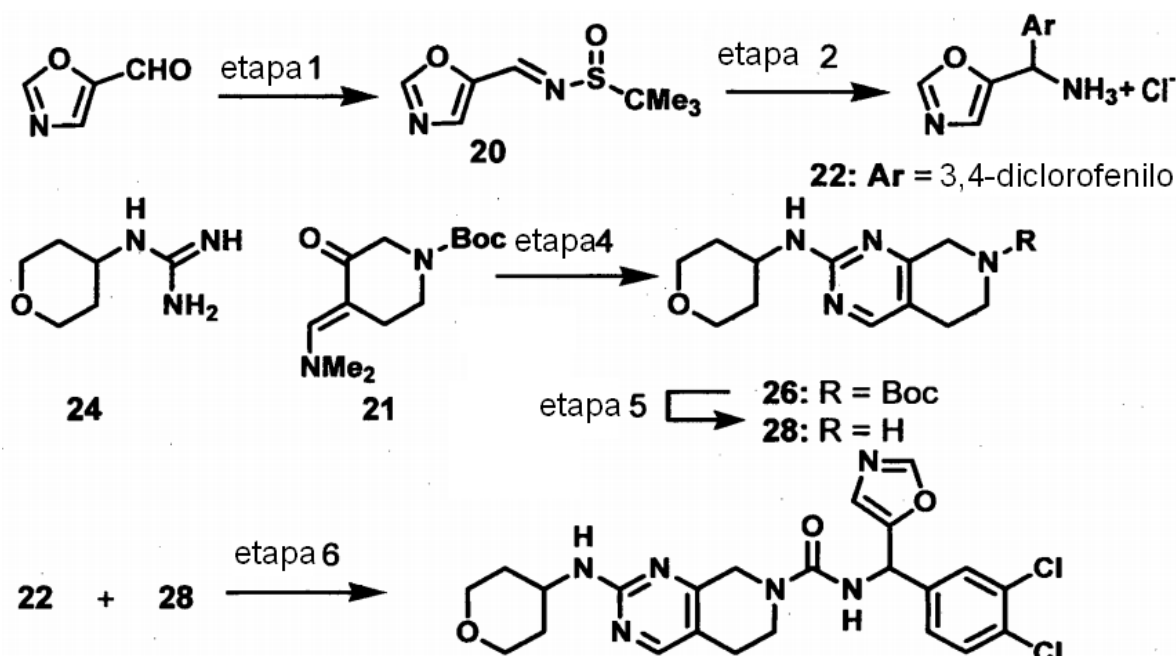
Un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de fórmula I contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad proliferativa. Además, o alternativamente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina taponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Además, puede incluir otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y la evaluación biológica de los compuestos dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y preparaciones que siguen a continuación se proporcionan para permitir que los expertos en la materia comprendan con claridad y pongan en práctica la presente invención. No se deberían considerar como limitantes del alcance de la invención, sino meramente como ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplo 1

N-((3,4-diclorofenil)(oxazol-5-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-1**)

5



etapa 1: se pusieron oxazol-5-carbaldehído (1,0 g, 10,30 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (2,247 g, 18,54 mmol; CASRN 146374-27-8), y tetraetoxititanio (8,460 g, 37,09 mmol) en THF (15 ml) y se calentaron a 65 °C durante 12 h. La reacción se enfrió y se vertió en agua. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (20-25 % de EtOAc/hexano) para proporcionar (E)-2-metil-N-(oxazol-5-ilmetil)propano-2-sulfinamida (**20**, 1,211 g, 6,047 mmol, 58,70 % de rendimiento).

10

etapa 2: un matraz seco se cargó con **20** (1,211 g, 6,047 mmol) y se añadió tolueno (5 ml). La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió bromuro de (3,4-diclorofenil)magnesio (18,14 ml, 9,071 mmol, 0,5 M en THF). La reacción se calentó a -10 °C durante 15 min. Se añadió NH₄Cl saturado y la reacción se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM (10 ml), a continuación se añadió HCl 4 N en dioxano (15,12 ml, 60,47 mmol) y la solución se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución agitada de éter. El sólido resultante se filtró y se lavó con éter para proporcionar clorhidrato de (3,4-diclorofenil)(oxazol-5-il)metanamina (**22**, 1,24 g, 4,436 mmol, 73,35 % de rendimiento).

15

20

etapa 3: a una solución agitada de clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamida (65,2 g, 445 mmol) en DMF (200 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadieron secuencialmente DIPEA (103 ml, 593 mmol) y tetrahydro-2H-piran-4-amina (30 g, 297 mmol; CASRN 38041-19-9) y la reacción se agitó durante 3 d. Se añadió Et₂O (100 ml), y la reacción se agitó durante 10 min, a continuación la reacción se dejó sedimentar y la fase de éter se decantó. Este proceso se repitió 3 veces y se formó un sólido después de permitir la sedimentación durante 30 min. El sólido se retiró por filtración y se aclaró con Et₂O y se secó a alto vacío para proporcionar 35 g, (95 % de pureza, 78 % de rendimiento) de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)guanidina (**24**) en forma de un sólido de color amarillo claro: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 144,1.

25

30

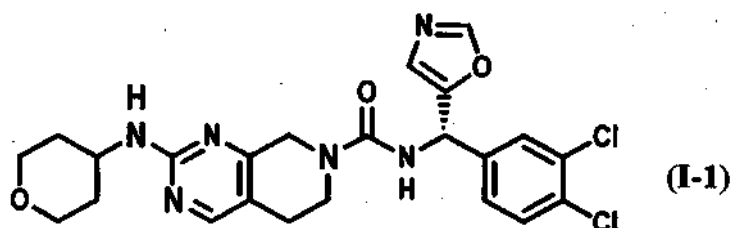
etapa 4: una solución de **24** (15,0 g, 105 mmol) y **21** (26,6 g, 105 mmol, CASRN 871726-72-6, véase Z. Guo *et al.*, documento de Patente WO2005/121130 para el procedimiento general) y EtOH (150 ml) se agitó y se calentó a 45 °C. A continuación se añadió etóxido sódico (78,2 ml, 210 mmol, 21 % en peso en EtOH), y la reacción se agitó durante 18 h a 45 °C, se enfrió y se concentró. Se añadió DCM (400 ml) y la mezcla se lavó con solución salina saturada (200 ml). Las fracciones orgánicas se aislaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar 27 g (95 % de pureza, 75 % de rendimiento) de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (**26**) en forma de un aceite viscoso de color rojo: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 335,0.

35

40

etapa 5: un matraz de fondo redondo se cargó con **26** (27,5 g, 82,2 mmol), DCM (100 ml) y MeOH (25 ml) y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (103 ml, 411 mmol) y la solución resultante se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se resuspendió en DCM (150 ml). Se añadieron una solución de NH₃ metanólico (25 ml, 7 N) y una cantidad adicional de DCM (100 ml). Las sales precipitadas se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido de color pardo que se agitó con Et₂O/MeOH (95:5) durante 1 h. Precipitó un sólido fino de color pardo claro y se recuperó por filtración para proporcionar 15 g (99 % de pureza, 77 % de rendimiento) de N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**28**): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 235,2.

etapa 6: una solución de clorhidrato de (3,4-diclorofenil)(oxazol-5-il)metanamina (**22**, 183 mg, 0,779 mmol), TEA (326 µl, 2,34 mmol) y DCM (5 ml) se agitó a TA durante 10 min. Se añadió CDI (158 mg, 0,974 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. Una solución de **28** (211 mg, 0,779 mmol), TEA (326 µl, 2,34 mmol) y THF (2 ml) se agitó durante 10 min, a continuación se añadió a la solución y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA. La reacción se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (2-5 % de MeOH/DCM). El producto recuperado se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en fase inversa (SP4, 0-55 % de MeCN:agua) para proporcionar 82 mg (20,9 %) de N-((3,4-diclorofenil)(oxazol-5-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**30**): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 505,5 (M+H)⁺.



(S)-N-((3,4-diclorofenil)(oxazol-5-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-1**) (**81 mg**, 0,16 mmol) se resolvió por cromatografía en una columna Chiral Tech IC (4,6 mm x 250 mm,) eluyendo con un 40 % de EtOH/hexano con un caudal de 1 ml/min. Se recogió el primer pico para proporcionar 27 mg (33 %) de **I-1**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 505,5 (M+H)⁺.

N-((4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-51**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 2, se reemplazó bromuro de (3,4-diclorofenil)magnesio con bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio para proporcionar 119 mg (32,4 %) de **I-51**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,53 (dt, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 487,1 (M+H)⁺.

(S)-N-((4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-2**) se preparó por cromatografía quiral de N-((4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (117 mg) en una columna Chiral Tech IA (22 mm x 250 mm,) eluyendo con un 40 % de EtOH/hexano con un caudal de 22 ml/min. La recogida del primer pico proporcionó 57 mg (48 %) de **I-2**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,53 (dt, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 487,1 (M+H)⁺.

(R)-N-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-39**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 6, se reemplazó **22** con **185**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:7 a 500:18) para proporcionar 0,120 g (36,1 %) de **I-39**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 450.

(R)-N-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-40**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 6, se reemplazó **22** con **140**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:10 a 500:15) para proporcionar 0,100 g (31,2 %) de **I-40**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 434.

Ejemplo 2

N-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-3)

Se preparó (4-cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metilamina (**32**) a partir de 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (CASRN 27258-32-8) de acuerdo con el procedimiento descrito en las etapas 1 y 2 del ejemplo 1 excepto por que se usó bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (3,4-diclorofenil)magnesio en la etapa 2.

Se preparó N-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento de las etapas 3 a 6 del ejemplo 1 excepto por que en la etapa 6, se reemplazó **22** con **32** para proporcionar 136 mg (20 %) de **I-3**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,98 (m, 3H), 4,87 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,07-3,95 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,03 (d, 2H), 1,53 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 500,0 (M+H)⁺.

(S)-N-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-4) se preparó por resolución de **I-3** en una columna Chiral Technologies ASH SFC (21,2 x 250 mm) eluyendo con un 20 % de MeOH/hexanos con un caudal de 50 ml/min para proporcionar **I-4**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,98 (m, 3H), 4,87 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,07-3,95 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,03 (d, 2H), 1,53 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 500,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

N-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-5)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2 excepto por que se usó (4-cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metilamina (**34**) preparada a partir de 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (CASRN 25016-11-9) en lugar de **32** para proporcionar 207 mg (35 %) de **I-5**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,05 (d, 1H), 4,90 (dd, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,75-3,59 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,53 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 500,0 (M+H)⁺.

(S)-N-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-6) se preparó por resolución de **I-5** en una columna Chiral Tech **IA** (22 mm x 250 mm) eluyendo con un 40 % de EtOH/hexano con un caudal de 18 ml/min. El primer pico proporcionó **88** mg (44 %) de **I-6**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,05 (d, 1H), 4,90 (dd, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,75-3,59 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,53 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 500,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

N-((4-cloro-3-fluorofenil)(1H-pirazol-4-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-7)

etapa 1: se preparó N-((1H-pirazol-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**36**, 2,58 g 62 %) a partir de 1H-pirazol-4-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 1.

etapa 2: a una solución de **36** (1,47 g, 7,378 mmol), Boc₂O (1,932 g, 8,852 mmol) y TEA (2,056 ml, 14,75 mmol) en MeCN (30 ml) se añadió DMAP (0,09012 g, 0,7377 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h. Se añadió agua y la reacción se extrajo con éter. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por SiO₂ eluyendo con un 40 % de EtOAc/hexano para proporcionar 2,14 g (96,9 %) de (*E*)-*terc*-butil 4-((*terc*-butilsulfinilimino)metil)-1H-pirazol-1-carboxilato (**38**).

etapa 3: se preparó (4-cloro-3-fluorofenil)(1H-pirazol-4-il)metanamina (**40**) a partir de **38** de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó bromuro de (3,4-diclorofenil)magnesio con bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio.

El compuesto del título se preparó por condensación de **28** y **40** de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 para proporcionar 50 mg (4 %) de **I-7**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,75-3,59 (m, 2H), 3,53 (dt, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,54 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 486,4 (M+H)⁺.

(S)-N-((4-cloro-3-fluorofenil)(1H-pirazol-4-il)metil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-8**) se resolvió por cromatografía en una columna Chiral Tech IC (4,6 mm x 250 mm) eluyendo con un 40 % de EtOH/hexano con un caudal de 1 ml/min para proporcionar 17 mg (35 %) de **I-8**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,75-3,59 (m, 2H), 3,53 (dt, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,54 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 486,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

N-((4-cloro-3-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-9**)

etapa 1: a una solución de ácido 2-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)acético (5,00 g, 24,56 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5,37 ml, 73,67 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y los sólidos se trituraron con Et₂O para proporcionar 6,580 g (105 %) de clorhidrato de 2-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)acetato de metilo (**42**) que se usó sin purificación adicional.

etapa 2: se preparó 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)acetato de metilo (**44**) a partir de **42** de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo para proporcionar 650 mg (40 %) de **44**.

etapa 3: a una solución de **44** (610 mg, 1,28 mmol) y THF (5 ml) se añadió MeOH (1 ml) seguido de la adición gota a gota de NaOH 1 M (5105 µl, 5,11 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 3 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con MeOH al 10 % en DCM (25 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para proporcionar 270 mg (45,6 %) de ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)acético (**46**) que se usó sin purificación adicional.

etapa 4: a una solución de **46** (270 mg, 0,582 mmol) y EDCI (139 mg, 0,728 mmol) y CHCl₃ (10 ml) se añadió formohidrazida (41,9 mg, 0,698 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (6 a 8 % de MeOH) para proporcionar 119 mg (36,4 %) de N-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-formilhidrazinil)-2-oxoetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**48**).

etapa 5: a una solución de **48** (119 mg, 0,212 mmol) y MeCN (2 ml) se añadió DIPEA (164 mg, 1,27 mmol) y PPh₃ (99,9 mg, 0,381 mmol) y la solución se agitó durante 5 min. Se añadió percloroetano (65,1 mg, 0,275 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (SP4) eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (5-95 % de MeCN) para proporcionar 50,0 mg (48,4 %) de **I-9**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,77-3,60 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,03 (d, 2H), 1,53 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 488,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

(S)-N-((3,4-diclorofenil)(1H-pirazol-5-il)metil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-10**)

etapa 1: se preparó N-((3,4-diclorofenil)(1H-pirazol-5-il)metil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**50**) a partir de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-carbaldehído (CASRN 957483-88-4) de acuerdo con las etapas 1-6 del ejemplo 1 para proporcionar 94 mg (14 %) de **50**.

etapa 2: el compuesto del título se resolvió por cromatografía en una columna Chiral Technologies AS-H SFC (21,2 x 250 mm) eluyendo con un 20 % de MeOH/hexano con un caudal de 50 ml/min para proporcionar **I-10**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,07 (m, 2H), 5,96 (s a, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,08-3,95 (m, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,54 (dt, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,52 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 504,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

(S)-N-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-11**)

etapa 1: se preparó N-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**52**) a partir de 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento descrito para las etapas 1 a 6 del ejemplo 1 excepto por que en la etapa 2 se usó bromuro de (4-

cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (3,4-diclorofenil)magnesio para proporcionar 190 mg (28 %) de **52**.

etapa 2: el compuesto del título se resolvió por cromatografía en una columna Chiral Technologies AS-H SFC (21,2 x 250 mm) eluyendo con un 20 % de MeOH/hexano con un caudal de 50 ml/min para proporcionar **I-11**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 4,43 (c, 2H), 3,92-3,81 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,35 (dt, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,79 (d, 2H), 1,47 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 500,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

(S)-N-((4-cloro-3-fluorofenil)(isoxazol-5-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-12)

Se preparó (4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metanamina a partir de 5-isoxazolcarboxaldehído (CASRN 16401-14-2) de acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 y 2 del ejemplo 1 excepto por que en la etapa 2, se reemplazó bromuro de (3,4-diclorofenil)magnesio con bromuro de 4-cloro-3-fluorofenil)magnesio (**53**). Se preparó N-((4-cloro-3-fluorofenil)(isoxazol-5-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**54**) (204 mg, 51 %) de acuerdo con el procedimiento de las etapas 1 a 6 del ejemplo 1 excepto por que se usó **53** en lugar de **22**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,58 (dt, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,02 (d, 2H), 1,54 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 487,2 (M+H)⁺.

etapa 2: el compuesto del título se resolvió por cromatografía quiral utilizando el procedimiento del ejemplo 2 para proporcionar 41 mg (16 %) de **I-12**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,58 (dt, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,02 (d, 2H), 1,54 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 487,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(oxazol-5-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-13)

etapa 1: una suspensión de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno (582 g, 2247 mmol), Mg (54,6 g, 2247 mmol) y yodo en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió a una solución de (E)-2-metil-N-(oxazol-5-ilmetil)propano-2-sulfonamida (300 g, 1498 mmol, etapa 1 del ejemplo 1) en tolueno (10 ml) enfriada a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró para proporcionar N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(oxazol-5-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**55**) en bruto que se usó sin purificación adicional.

etapa 2: a una solución de **55** (570 g, 1,5 mol) y DCM (10 ml) se añadió HCl (3,74 ml, 1,5 mol) y la solución se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución agitada de éter. Los sólidos se filtraron y se lavaron con Et₂O para proporcionar 223 mg (47,6 %) de clorhidrato de (3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(oxazol-5-il)metanamina (**56**).

etapa 3: se preparó N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(oxazol-5-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**58**) a partir de **56** de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 para proporcionar 78 mg (21 %) de **58**.

etapa 4: el compuesto del título se resolvió por cromatografía quiral en una columna Chiral Technologies AS-H SFC (21,2 x 250 mm) eluyendo con un 20 % de MeOH/hexano con un caudal de 50 ml/min. La recogida del primer pico proporcionó **I-13**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,70 (m, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,10 (t, 2H), 2,02 (d, 2H), 1,55 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 537,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

(S)-N-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-14)

etapa 1: a una solución de 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)acetato de etilo (**59**, 20,0 g, 91,59 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (18,76 g, 192,3 mmol) y THF (800 ml) enfriada a 0 °C se añadió gota a gota mediante un embudo de adición cloruro de isopropilmagnesio (183,2 ml, 366,4 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó haciéndolo pasar a través de un lecho de SiO₂ eluyendo con un 20 % de EtOAc/hexano para proporcionar 15,12 g (70,7 %) de 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-N-metoxi-N-metilacetamida (**60**).

etapa 2: a una solución de **60** (15,12 g, 64,79 mmol) y THF (50 ml) se enfrió a 0 °C se añadió gota a gota (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio bromuro de (226,8 ml, 113,4 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 2 h. NH₄Cl saturado se añadió y la reacción se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó haciéndolo pasar a través de un lecho de SiO₂ eluyendo con un 5 % de EtOAc/hexano para proporcionar 18,36 g (93,6 %) de 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (**62**).

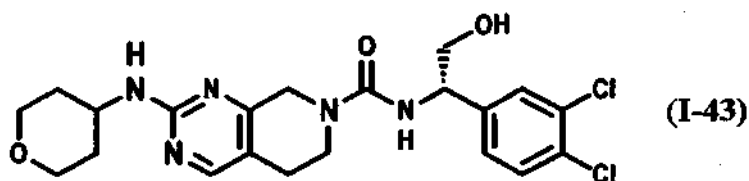
etapa 3: se preparó una solución de (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol (4,861 ml, 4,861 mmol) y borano dietilanilina (8,615 ml, 48,61 mmol) en MTBE (325 ml) a TA y a continuación se calentó a 40 °C durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución en MTBE (250 ml) de **62** (14,72 g, 48,61 mmol) durante 15 min mediante un embudo de adición a la solución anterior y la reacción se agitó a 40 °C durante 30 min. La reacción se enfrió y se añadió gota a gota MeOH (15 ml) seguido de HCl 1 M (50 ml). La reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Biotage 65) eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (2 a 5 % de EtOAc) para proporcionar 16,50 g (91,1 %) de (*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanol (**64**).

etapa 4: a una solución de **64** (13,50 g, 44,28 mmol) y THF (150 ml) enfriada a 0 °C se añadió isoindolina-1,3-diona (7,167 g, 48,71 mmol) y PPh₃ (17,42 g, 66,42 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución al 40 % de DEAD (26,15 ml, 66,42 mmol) en tolueno. La reacción se calentó a TA y se agitó durante 20 h. La reacción se concentró y se disolvió en Et₂O (pudo requerir sonicación). Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Biotage 65) eluyendo con un 10 % de EtOAc/hexano para proporcionar 14,35 g de (74,67 %) (*S*)-2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)isoindolina-1,3-diona (**66**).

etapa 5: a una solución de **66** (14,35 g, 33,07 mmol) y THF/MeOH (1:1, 400 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (4,138 g, 82,67 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con THF y se filtró. El sólido se descartó y el filtrado se concentró y el residuo se disolvió en éter (200 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con agua (100 ml). La fase orgánica se secó a continuación, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante SiO₂ (Biotage 65) eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (30 a 40 % de EtOAc) para proporcionar 8,85 g (88,1 %) de (*S*)-2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanamina (**68**).

etapa 6: se preparó (*S*)-N-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**70**) a partir de **68** de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 (1,236 g, 60 %).

etapa 7: a una solución de **70** (1,236 g, 2,191 mmol) en 15 % de MeOH/DCM (75 ml) se añadió lentamente HCl (2,19 ml, 8,763 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 20 min. Se añadió lentamente NH₄Cl saturado y la solución resultante se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (4 a 5 de % MeOH) para proporcionar 0,841 g (85,3 %) de **I-14**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,06-3,90 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 3,76-3,60 (m, 2H), 3,55 (dt, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,26 (t, 1H), 2,02 (d, 2H), 1,53 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 450,0 (M+H)⁺.



(*S*)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-etil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-43**)

[00420] Se preparó (*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etanol (**69**) a partir de **59** de acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 a 5 excepto por que en la etapa 2, se reemplazó bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio con bromuro de (3,4-diclorofenil)magnesio. Se llevó a cabo la condensación de **69** y **28** de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 para proporcionar (*S*)-N-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**69a**).

A una solución de **69a** (0,175 g, 0,301 mmol) y DCM (3 ml) se añadió HCl 6 M (0,0110 g, 0,301 mmol) en IPA y la reacción se agitó durante 2 h y después se vertió en Na₂CO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:30 a 500:45) para proporcionar 0,030 g (21,3 %) de **I-43**: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 466.

Ejemplo 11

N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)((R)-pirrolidin-2-il)metil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-15)

5 Clorhidrato de N'-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (72) etapa a: a una solución de propan-2-amina (11,6 ml, 136 mmol) y DMF (70 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA (23,8 ml, 136 mmol) seguido de pirazol guanadina (20 g, 136 mmol). La reacción se agitó durante una noche y a continuación el matraz se equipó con un cabezal de destilación corto y se retiraron el disolvente y el DIPEA residual a alto vacío a 60 °C. El
10 DMF residual se retiró de forma eficaz por agitación del aceite con cloroformo (100 ml). La N-isopropilguanidina se separó en una fase aceitosa y flotó la superficie. La solución de CHCl₃ se retiró con un embudo de decantación y se desechó. Se obtuvieron 34 g (**69**, 96 % de pureza, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja que era un solvato 1:1 de cloroformo que se concentró a alto vacío y se usó sin purificación adicional.

15 etapa b: a una solución de **21** (11,0 g, 43,25 mmol), EtOH (25 ml), y etóxido sódico (40,37 ml, 108,1 mmol) se añadió una solución de clorhidrato de 2-isopropilguanidina-cloroformo (complejo 1:1, 11,12 g, 43,25 mmol) en EtOH (150 ml) y la solución se agitó a TA durante 18 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se suspendió en agua (500 ml) y la solución acuosa se neutralizó por adición de NH₄Cl sat. ac. (500 ml). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 11,6 g (78 %, 85 % de pureza) de 2-(N'-isopropil-guanidino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de *terc*-butilo (**70**).

25 etapa c: a una solución de **70** (15,0 g, 43,6 mmol), DCM (40 ml) y MeOH (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió HCl 4 N en dioxano (50,3 ml, 210 mmol) y la solución resultante se agitó durante 18 h a 40 °C. La solución se concentró al vacío para proporcionar 11,4 g (90 % de pureza, 95 % de rendimiento) de **72** en forma de un sólido duro de color rojo oscuro: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 193,1.

30 etapa 1: a una solución de ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (11,93 g, 55,42 mmol) y DCM (70 ml) enfriada a -15 °C se añadió una solución de NMM (5,79 g, 57,3 mmol), carbonocloridato de etilo (12,03 g, 110,8 mmol) y DCM (50 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (11,59 g, 114,5 mmol) seguido de la adición en porciones de clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina (10,81 g, 110,8 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (1:1) para proporcionar 9,74 g (68,03 %) de (*R*)-2-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**74**).

35 etapa 2: a una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno (4,854 g, 19,98 mmol) y éter (50 ml) enfriada a -78 °C se añadió lentamente butillitio (7,990 ml, 19,98 mmol) durante 10 min. La reacción se transfirió mediante una cánula a una solución de **74** (4,30 g, 16,65 mmol) en THF (50 ml) enfriada a -78 °C. La reacción se agitó durante 10 min después de la adición de todo el arillitio. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (1 a 5 % de EtOAc). Una impureza relacionada con el proceso no se retiró mediante esta purificación. La columna de SiO₂ se utilizó eluyendo con un gradiente de Et₂O/hexano (1 a 3 % de Et₂O). La impureza estaba aún presente y el compuesto se purificó finalmente por cromatografía en columna SP4 en fase inversa eluyendo con un gradiente de MeCN/agua (65 a 100 % de MeCN) para proporcionar 2,105 g (33,2 %) de (*R*)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**76**).

45 etapa 3: a una solución de **76** (1,797 mg, 0,004973 mmol) y MeOH (50 ml) enfriada a 0 °C se añadió NaBH₄ (0,1882 mg, 0,004973 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió hielo lentamente a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo con DCM y se concentró para proporcionar (*R*)-2-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**78**) en bruto que se usó sin purificación adicional.

50 etapa 4: se preparó (*R*)-2-((S)-(1,3-dioxoisindolin-2-il)(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**80**) a partir de **78** de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del ejemplo 10 para proporcionar 1,036 g (42 %) de **80**.

55 etapa 5: se preparó (*R*)-2-((S)-amino(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**82**) a partir de **80** de acuerdo con el procedimiento descrito para la etapa 5 del ejemplo 10: rendimiento 596 mg (78 %).

60 etapa 6: se preparó (*R*)-2-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**84**) a partir de **82** y **72** de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **26** con **72** para proporcionar 150 mg (58 %) de **84**.

65 etapa 7: a una solución de **84** (149 mg, 0,257 mmol) y DCM (2 ml) se añadió TFA (19,8 µl, 0,257 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 7 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre DCM y NaHCO₃

saturado. La mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró, y se concentró para proporcionar 82 mg (66,5 %) de **I-15**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,52 (d, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 1,75-1,59 (m, 3H), 1,47 (m, 1H), 1,23 (d, 6H); LCMS (APCI-pos) *m/z* 481,2 (M+H)⁺.

N-((S)-(3,4-diclorofenil)((R)-pirrolidin-2-il)metil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-49) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 2, se reemplazó 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno con 4-bromo-3,4-diclorobenceno. El producto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH que contenía un 1 % de NH₄OH (500:30 a 500:50) para proporcionar 0,120 g (29,2 %) de **I-49**: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 463.

N-((S)-((S)-1-acetilpirrolidin-2-il)(4-cloro-3-fluorofenil)metil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-87)

Se preparó clorhidrato de N-((S)-(4-cloro-3-fluorofenil)((S)-pirrolidin-2-il)metil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**83**) como se ha descrito anteriormente excepto por que en la etapa 2, se reemplazó 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno con 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno.

Una solución de **83** y Ac₂O (6,45 µl, 0,0683 mmol), TEA (25,9 µl, 0,186 mmol) y DCM (5 ml) se agitó durante 1 h, a continuación se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:10) para proporcionar 0,020 g (65,9 %) de **I-87**: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 489.

(R)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-81)

A una solución de (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina (0,122 g, 0,874 mmol, CASRN 374898-01-8) y DCM enfriada a 0 °C se añadieron secuencialmente TEA (0,366 ml, 2,62 mmol) y CDI (0,142 g, 0,874 mmol) y la solución se agitó durante 30 min. La solución se añadió a una solución de DCM (5 ml), **72** (0,200 g, 0,874 mmol) y TEA (0,366 ml, 2,62 mmol) y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para proporcionar 0,010 g (3,2 %) de **I-81**: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 358.

(R)-N-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-83)

Se preparó diclorhidrato de N-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**73**) de acuerdo con los procedimientos de las etapas 3 a 5 del ejemplo 1 excepto por que en la etapa 3 se reemplazó tetrahydro-2H-piran-4-amina con 1-metilpiperidin-4-amina. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **28** con **73** y se reemplazó **22** con **185**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ con un gradiente de DCM/MeOH (que contenía un 1 % de NH₄OH) (500:40) para proporcionar 0,300 g (69,1 %) de **I-81**: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 463.

(R)-N-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-(2-morfolinoetilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-88)

Se preparó diclorhidrato de N-(2-morfolinoetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**109**) de acuerdo con los procedimientos de las etapas 3 a 5 del ejemplo 1 excepto por que en la etapa 3, se reemplazó tetrahydro-2H-piran-4-amina con 2-morfolinoetanamina. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **28** con **109** y se reemplazó **22** con **185**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ con un gradiente de DCM/MeOH (500:15 a 500:25) para proporcionar 0,120 g (25,0 %) de **I-88**: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 479.

Ejemplo 12

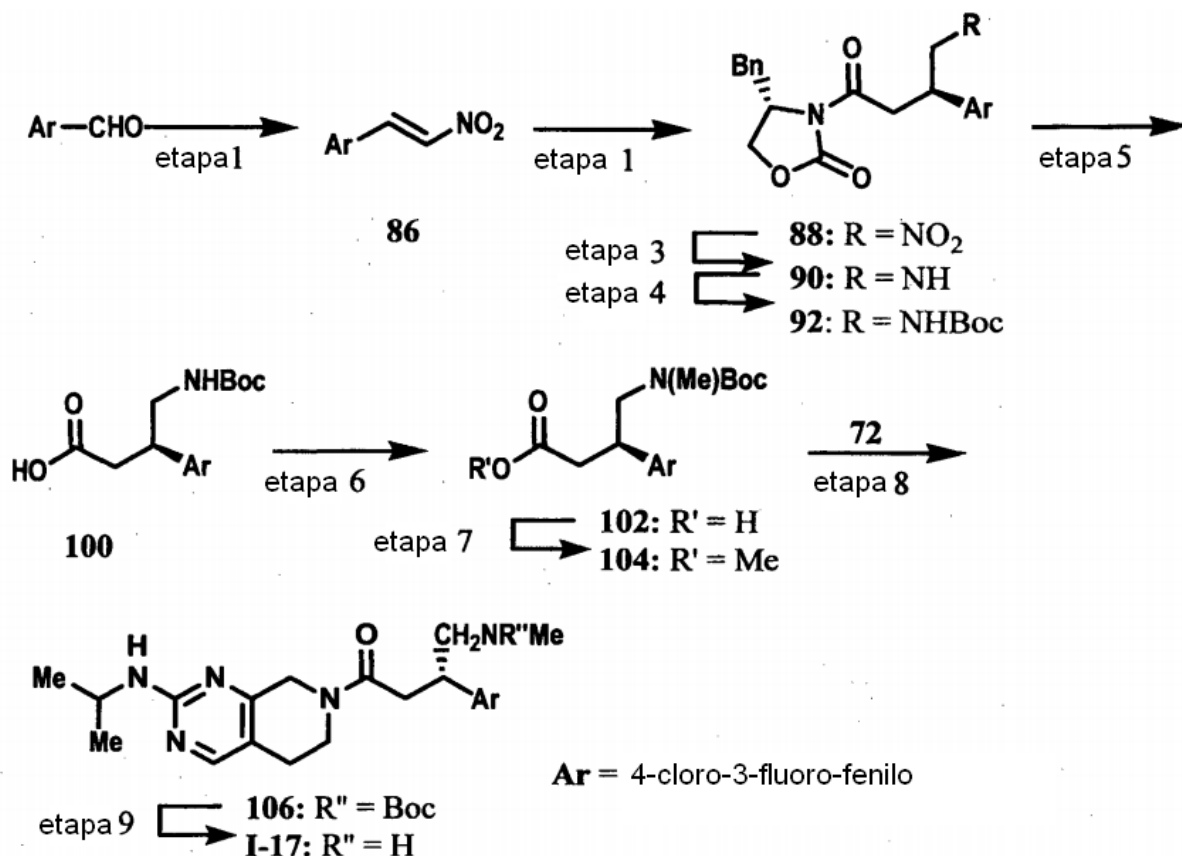
(S)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-16)

etapa 1: a una solución de 1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietanona (11,86 g, 57,843 mmol, CASRN 113337-38-5), imidazol (5,91 g, 86,764 mmol) y DMAP (0,71 g, 5,7843 mmol) en DMF (100 ml) enfriada a 0 °C se añadió lentamente *tert*-butilclorodimetilsilano (10,898 g, 72,304 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter. La fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El residuo en bruto se purificó haciéndolo pasar a través de un lecho de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (10 a 50 % de EtOAc) para proporcionar 12,15 g (82,0 %) de 2-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(3,4-diclorofenil)etanona (**84**). La conversión de **84** en (S)-2-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanamina (**85**) se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de las etapas 3 a 5 del ejemplo 10 excepto por que en la etapa 3, se reemplazó 2-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (**62**) con **84**. El compuesto del título se preparó a partir de **85** de acuerdo con el procedimiento de las etapas 6 y 7 del ejemplo 10 excepto por que en la etapa 6, se usó **72** en lugar de **26** y se usó **85** en lugar de **68** para proporcionar 136 mg (56 %) de **I-16**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s,

1H), 7,42 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,55 (s a, 1H), 1,22 (d, 6H); LCMS (ACPI-pos) m/z 426,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

(S)-3-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-metilamino-butan-1-ona (I-17)



etapa 1: a una solución de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (10 g, 63,07 mmol) y acetato amónico (4,861 g, 63,07 mmol) en HOAc (50 ml) se añadió nitrometano (14,12 ml, 252,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (baño de aceite a 120 °C) durante 18 h. La reacción se enfrió y se diluyó con agua. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se purificaron por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (0 a 5 % de EtOAc) para proporcionar 1,736 g (13,65 %) de (E)-1-cloro-2-fluoro-4-(2-nitrovinil)benceno (**86**).

etapa 2: a una solución en THF de LDA (9,70 ml, 17,46 mmol, 1,8 M en THF) y THF (40 ml) enfriada a -78 °C se añadió gota a gota una solución de (S)-3-acetil-4-benciloxazolidin-2-ona (3,827 g, 17,46 mmol) en THF. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. A continuación se añadió gota a gota una solución de (E)-1-cloro-2-fluoro-4-(2-nitrovinil)benceno (3,06 g, 15,18 mmol) en THF (40 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con DCM. La solución se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (20 a 50 % de) para proporcionar 2,673 g de producto. Las fracciones mixtas se combinaron y se cromatografiaron nuevamente usando condiciones similares para proporcionar otros 330 mg de producto. Los lotes combinados proporcionaron 3,003 g (47,0 %) de (S)-4-bencil-3-((S)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-nitrobutanoil)oxazolidin-2-ona (**88**).

etapa 3: a una solución de **88** (1,55 g, 3,68 mmol) en EtOAc/EtOH (1:1, 50 ml) se añadió una suspensión de níquel Raney (0,316 g, 3,68 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y a continuación se puso a una presión de 40 psi (276 kPa) de hidrógeno durante 20 h. Se añadió una segunda alícuota de suspensión de Ni Raney (1 ml) y la reacción se puso a presión de hidrógeno durante otras 24 h. Se añadió una tercera alícuota de suspensión de Ni Raney (1 ml) y la reacción se puso a una presión de hidrógeno de 45 psi (310 kPa) durante 24 h. La reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (10 a 30 % de EtOAc) para proporcionar 400 mg (50,8 %) de (S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (**90**).

etapa 4: una solución de **90** (621 mg, 2,91 mmol), Boc_2O (761 mg, 3,49 mmol), DMAP (35,5 mg, 0,291 mmol) y MeCN (10 ml) se agitó a TA durante 1 h. La reacción se concentró y se diluyó con Et_2O . La fase orgánica se extrajo con HCl 1 N seguido de solución salina saturada. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 912 mg (100 %) de (*S*)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**92**) que se usó sin purificación adicional.

etapa 5: a una solución de **92** (912 mg, 2,91 mmol) en THF/ H_2O (2:1; 15 ml) se añadió LiOH sólido (209 mg, 8,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M hasta aproximadamente pH 2-3 y a continuación se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases de EtOAc combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar 902 mg (93,5 %) de ácido (*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)butanoico (**100**) que se usó sin purificación adicional.

etapa 6: se añadió KOH en polvo (1525 mg, 27,19 mmol) a DMSO (3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min a TA. A esta solución se añadió **100** (902 mg, 2,719 mmol) seguido inmediatamente de yodometano (1,35 ml, 21,75 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con H_2O , HCl 2 M y solución salina saturada. La fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con DCM/EtOAc 10:1. El producto impuro del mismo se cromatografió nuevamente en condiciones similares para proporcionar 586 mg (59,90 %) de (*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)butanoato de metilo (**102**).

etapa 7: a una solución de **102** (632 mg, 1,756 mmol) en THF/ H_2O 4:1 (5 ml) se añadió LiOH ac. 3 M (5,855 ml, 17,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La solución acuosa se acidificó con HCl 2 N hasta aproximadamente pH 2-3 y a continuación se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron para proporcionar 598 mg (98,46 %) de ácido (*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)butanoico (**104**).

etapa 8: a una solución de **72** (102 mg, 0,401 mmol) y **104** (126 mg, 0,364 mmol) y HATU (152 mg, 0,401 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (190 μl , 1,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M, NaHCO_3 sat. ac., se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (SP4) eluyendo con un gradiente de MeCN/ H_2O (5 a 95 % de MeCN) para proporcionar 102 mg (53,8 %) de (*S*)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8H)-il)-4-oxobutil(metil)carbamato de *tert*-butilo (**106**).

etapa 9: a una solución de **106** (106 mg, 0,204 mmol) en MeOH (2 ml) y una pequeña cantidad de DCM se añadió HCl 4 M en dioxano (764 μl , 3,06 mmol). La reacción se agitó a TA durante 4 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (SP4) eluyendo con un gradiente de MeCN/ H_2O (0-80 % de MeCN) para proporcionar 50,7 mg (54,5 %) de **I-17**: LCMS (ACPI-pos) *m/z* 420,3 (*M*+H)⁺.

Ejemplo 14

N-((1*S*,2*S*)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxipropil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-18)

etapa 1: se agitaron (*S*)-2-hidroxipropanoato de metilo (30,0 g, 288 mmol) y pirrolidina (22,5 g, 317 mmol) a TA durante 3 d. El producto en bruto se purificó haciéndolo pasar a través de un lecho de SiO_2 eluyendo con un 80 % de EtOAc/hexano para proporcionar 41,1 g (99,6 %) (*S*)-2-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (**108**).

etapa 2: a una solución de **108** (41,1 g, 287,0 mmol), imidazol (29,31 g, 430,6 mmol) y DMAP (3,507 g, 28,70 mmol) en DMF (100 ml) se añadió lentamente *tert*-butilclorodimetilsilano (54,08 g, 358,8 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó haciéndolo pasar a través de un lecho de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (10 a 50 % de EtOAc) para proporcionar 56,93 g (77,04 %) de (*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (**110**).

etapa 3: a una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno (4,93 g, 20,3 mmol) en THF (50 ml) enfriada a -78 °C se añadió lentamente durante 10 min butyllitio (8,11 ml, 20,3 mmol, 2,5 M en hexanos). La reacción se transfirió mediante una cápsula a una solución enfriada (-78 °C) de **110** (4,35 g, 16,9 mmol) en THF (50 ml). La reacción se agitó durante 10 min después de la adición de todo el arillitio. La reacción se interrumpió con H_2O y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (1 a 5 % de EtOAc) para proporcionar (*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (**112**) impura que se usó sin purificación adicional.

etapa 4: a una solución de **112** (1,374 g, 3,921 mmol) y Et_2O (20 ml) enfriada a 0 °C se añadió una solución de borohidruro de cinc (8,46 ml, 1,176 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. Se añadió agua lentamente y la mezcla se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y a continuación se secó, se filtró, y se concentró para proporcionar (1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol (**114**).

que se usó sin purificación adicional.

etapa 5: se preparó N-((1*S*,2*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililo)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**116**) a partir de **114** de acuerdo con el procedimiento descrito en las etapas 4 a 6 del ejemplo 10 excepto por que en la etapa 6, se usó **72** en lugar de **28** para proporcionar **116** que se usó sin purificación adicional.

etapa 6: a una solución de **116** (533 mg, 0,936 mmol) y THF (10 ml) enfriada a 0 °C se añadió TBAF (1,310 ml, 1,31 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 45 min. La reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un 1 % de MeOH/DCM para proporcionar 269 mg (63,1 %) de **1-18**: LCMS (ACPI-pos) *m/z* 420,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

N-((1*S*,2*R*)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxipropil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**1-19**)

etapa 1: a una solución de **1-18** (30,3 mg, 0,06653 mmol) y THF (50 ml) enfriada a 0 °C se añadieron ácido 4-nitrobenzoico (22,24 mg, 0,1331 mmol) y PPh₃ (26,17 mg, 0,09979 mmol) seguido de la adición gota a gota de DEAD (39,28 ml, 0,09979 mmol, solución al 40 % en tolueno). La reacción se calentó a TA y se agitó durante 20 h y a continuación se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (SP4) eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (5 a 95 % de MeCN) que proporcionó un producto impuro que se usó en la etapa 2 sin purificación adicional.

etapa 2: a una solución de 4-nitrobenzoato de (1*S*,2*R*)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7-carboxamido)propan-2-ilo (40 mg, 0,040 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió K₂CO₃ 2 M (40 µl, 0,079 mmol) a TA. La solución se agitó a TA durante 30 min. Se añadió agua y la reacción se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (SP4) eluyendo con un gradiente de MeOH/H₂O (5 a 95 % de MeCN). El producto recuperado se purificó además por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/EtOAc (1 a 3 % de MeOH) para proporcionar 0,6 mg (3,3 %) de **1-19**: LCMS (ACPI-pos) *m/z* 420,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

N-((*S*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-5-hidroxi-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**1-20**)

etapa 1: Una solución de 2-(bencilamino)acetato de etilo (40 g, 207 mmol) y NaHCO₃ (20,9 g, 248 mmol) en THF (400 ml) y agua (30 ml) se calentó a 50 °C. Se añadió 1-cloropropan-2-ona (23,9 g, 259 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 d. Se añadió agua y la solución se extrajo con hexanos. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró, y se concentró para proporcionar 2-(bencil(2-oxopropil)amino)acetato de etilo (**118**) en bruto que se usó sin purificación adicional.

etapa 2: una suspensión de **118** (51,6 g, 207,0 mmol), Boc₂O (47,43 g, 217,3 mmol) y Pd/C (3,5 g, 32,89 mmol) y IPA (200 ml) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (15 psi, 103 kPa) durante 18 h. La reacción se filtró a través de una capa de CELITE y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó haciéndolo pasar a través de un lecho de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (20 a 25 % de EtOAc) para proporcionar 26,41 g (49,21 %) de 2-(*terc*-butoxicarbonil(2-oxopropil)amino)acetato de etilo (**120**).

etapa 3: a la solución enfriada (0 °C) de *terc*-butóxido potásico (112,0 ml, 112,0 mmol) se añadió mediante un embudo de adición durante 1,5 h, una solución de **120** (26,41 g, 101,9 mmol) en éter (200 ml). La mezcla se agitó durante un periodo adicional de 3 h. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter. El sólido se disolvió en agua y el pH se ajustó a aproximadamente 4 con HOAc. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron para proporcionar 13,16 g (60,6 %) de 3,5-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**122**).

etapa 4: a una solución de **122** (12,39 g, 58,11 mmol) en tolueno (120 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (11,62 ml, 87,16 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 30 min y a continuación a 50 °C durante 1 h. La reacción se concentró para proporcionar 16,5 g (105 %) de 4-((dimetilamino)metilen)-3,5-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**124**) en bruto que se usó sin purificación adicional.

etapa 5: a una solución de **124** (1,88 g, 5,04 mmol) y DIPEA (0,905 ml, 5,05 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió **69** (1,80 g, 5,04 mmol) y se agitaron a reflujo durante 1,5 h. La reacción se concentró y se suspendió en agua (250 ml) y se añadió NH₄Cl saturado (250 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un 2 % de MeOH/DCM para proporcionar 0,605 g (27,8 %) de 2-(isopropilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo (**126**).

etapa 6: a una solución de **126** (400 mg, 1,31 mmol) en MeOH (1 ml) enfriada a 0 °C se añadió lentamente NaBH₄ (49,4 mg, 1,31 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 15 min. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para proporcionar 400 mg (99 %) de 5-hidroxi-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (**128**) que se usó sin purificación adicional.

etapa 7: una solución de **128** (400 mg, 1,30 mmol) y HCl 4 N en dioxano (4 ml) se agitó durante 1 h. La reacción se concentró para proporcionar 2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-5-ol clorhidrato de (**130**) en bruto que se usó sin purificación adicional.

etapa 8: se preparó N-((*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-5-hidroxi-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**132**) a partir de **130** de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó (*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanamina con **22** y se reemplazó **72** con **28** para proporcionar 170 mg (34,3 %) de **132**.

etapa 9: a una solución de **132** (35 mg, 0,0650 mmol) en THF (1 ml) enfriada a 0 °C se añadió TBAF (91 ml, 0,0911 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo resultante se purificó en una columna en fase inversa (SP4) eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (5 a 95 % de MeCN) para proporcionar 17,2 mg (62,4 %) de **I-20**: LCMS (APCI-pos) *m/z* 424,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

N-((*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-2-((*S*)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-21**)

etapa a: a una solución de clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamida (29,27 g, 199,7 mmol) y DMF (100 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadieron secuencialmente DIPEA (46,38 ml, 266,3 mmol) y una solución en DMF (15 ml) de (*S*)-2-aminopropan-1-ol (10,00 g, 133,1 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió Et₂O (150 ml), y se agitó durante 10 min. El éter se decantó y se concentró al vacío para proporcionar 19,8 g (98 %) de (*S*)-1-(1-hidroxiopropan-2-il)guanidina (**134**) en forma de un aceite de color naranja que se usó sin purificación adicional: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 118,1.

etapa b: se cargó un vial de centelleo de 500 ml con **21** (49,18 g, 131,5 mmol), EtOH (100 ml) y **134** (19,75 g, 131,5 mmol) y a continuación se agitó a 45 °C durante 10 min. Cuando la solución se hizo homogénea, se añadió etóxido sódico (98,18 ml, 263,0 mmol, 21 % en EtOH) y la reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. El producto bruto se concentró y suspendió nuevamente en EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 45 g (99 %, 90 % de pureza) de (*S*)-2-(1-hidroxiopropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (**136**) en forma de un sólido de color naranja: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 309,1.

etapa c: a una solución de **136** (39,5 g, 128 mmol), DCM (100 ml) y MeOH (100 ml) se añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (160 ml, 640 mmol) y se agitó durante 18 h. La reacción se concentró para proporcionar un aceite de color rojo. El residuo se recogió en DCM/NH₃ metanólico 7 N (100 ml, 9:1) y la mezcla se sonicó durante 5 min. El precipitado de la sal inorgánica se retiró por filtración y se lavó con el mismo disolvente. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite viscoso de color rojo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Biotage 40 M) eluyendo con DCM/NH₃ metanólico 7 N (7:1). El aceite de color pardo claro recuperado cristalizado para formar 21,2 g (95 %) de (*S*)-2-(5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)propan-1-ol (**138**) en forma de un sólido de color pardo: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 209,1.

Se preparó (*R*)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-etilamina (**140**) a partir de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (CASRN 151945-84-5) de acuerdo con el procedimiento descrito en las etapas 3 a 5 del ejemplo 10. La condensación de **140** y **138** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1, excepto por que se sustituyó **138** por **28** para proporcionar 88 mg (23 %) de **I-21**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,99 (t, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,70-3,58 (m, 3H), 2,66 (t, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,25 (d, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 408,1 (M+H)⁺.

N-((*R*)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)etil)-2-((*S*)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-22**) se preparó de forma análoga excepto por que se usó (4-cloro-2,5-difenil)etanona en lugar de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona: rendimiento: 89 mg (26 %).

N-((*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propil)-2-((*S*)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-38**)

Se preparó clorhidrato de (*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-1-amina (**139**) de acuerdo con los procedimientos descritos en las etapas 1 y 2 del ejemplo 1, excepto por que en la etapa 1, se reemplazó oxazol-5-carbaldehído con 4-cloro-3-fluorobenzaldehído. La condensación de (*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-1-amina y **138** se llevó a cabo

de acuerdo con etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **28** con **138** y se reemplazó **22** con 1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-1-amina. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:40) para proporcionar 0,30 g (75 %) de **I-38**: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,06 (s, 1H), 7,51-7,47 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,64-4,55 (m, 2H), 4,38-4,26 (m, 2H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,46-3,31 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,08 (d, 3H), 0,84 (t, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 422.

N-((R)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-((S)-1-hidroxipropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-44)

La condensación de **185** y **138** se llevó a cabo de acuerdo con etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **28** con **138** y se reemplazó **22** con **185**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:15 a 500:25) para proporcionar 0,004 g (1,31 %) de **I-44**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 424.

(S)-N-(3,4-Diclorobencil)-2-(1-hidroxipropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-90) se preparó de forma análoga excepto por que se usó 3,4-diclorobencilamina por clorhidrato de (*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-1-amina en lugar de **140**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 5,37 (dd, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,21 (s a, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 2,63 (dd, 2H), 1,21 (d, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 410,5.

N-(3-Cloro-4-cianobencil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-94) se preparó de forma análoga excepto por que se usó clorhidrato de 4-(aminometil)-2-clorobenzonitrilo (CASRN 202522-15-4) en lugar de **140** y se usó **28** en lugar de **138**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 4H), 3,85 (d, J = 11,2 Hz, 3H), 3,59 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,57 (s, 2H), 1,80 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,48 (dd, J = 20,0, 10,9 Hz, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 427,1.

(R)-N-(1-Fenilpropil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-95) se preparó de forma análoga excepto por que se usó (*R*)-1-fenilpropan-1-amina en lugar de **140** y se usó **28** en lugar de **138**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 4H), 7,18 (t, J = 6,7, 1H), 6,91 (d, J = 8,1, 2H), 4,58 (dd, J = 14,8, 8,4, 1H), 4,42 - 4,23 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 19,1, 11,1, 3H), 3,65 - 3,51 (m, 2H), 3,36 (dd, J = 9,3, 7,5, 2H), 2,53 (t, J = 6,2, 2H), 1,85 - 1,58 (m, 4H), 1,47 (cd, J = 11,9, 4,2, 2H), 0,84 (t, J = 7,3, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 396,2.

(R)-2-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-96) se preparó de forma análoga excepto por que se usó clorhidrato de (*R*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina en lugar de **140** y se usó **28** en lugar de **138**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 14,8, 7,3 Hz, 1H), 4,33 (c, J = 18,0 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 11,9 Hz, 3H), 3,59 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,72 (ddd, J = 20,4, 18,9, 8,4 Hz, 4H), 1,48 (dd, J = 20,4, 11,1 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 464,2.

(R)-N-(1-(4-Clorofenil)etil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-97) se preparó de forma análoga excepto por que se usó (*R*)-1-(4-clorofenil)etanamina en lugar de **140** y **28** se usó en lugar de **138**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 7,34 (s, 4H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,85 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 3,56 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 2H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 416,1.

(R)-2-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-98) se preparó de forma análoga excepto por que se usó clorhidrato de (*R*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina en lugar de **140** y se usó **28** en lugar de **138**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,08 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,98 - 4,84 (m, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 3,85 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,37 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,80 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,48 (dd, J = 21,8, 9,7 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 7,1 Hz, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 450,2.

N-(4-Ciano-3-(trifluorometil)bencil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-99) se preparó de forma análoga excepto por que se usó 4-ciano-3-trifluorometil-bencilamina (preparada a partir de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzaldehído, CASRN 101066-58-4) en lugar de **140** y se usó **28** en lugar de **138**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,85 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 3,58 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,48 (td, J = 15,6, 4,0 Hz, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 461,1.

(*R*)-*N*-(1-(4-Fluorofenil)propil)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**I-100**) se preparó de forma análoga excepto por que se usó (*R*)-1-(4-fluorofenil)propan-1-amina (CASRN 374898-01-8) en lugar de **140** y se usó **28** en lugar de **138**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,6, 5,7 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,57 (dd, *J* = 15,0, 8,3 Hz, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 3H), 3,66 - 3,49 (m, 2H), 3,36 (dd, *J* = 11,9, 10,1 Hz, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 1,85 - 1,59 (m, 4H), 1,47 (cd, *J* = 12,3, 4,3 Hz, 2H), 0,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 414,2.

(*R*)-*N*-(1-(4-Fluorofenil)etil)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**I-101**) se preparó de forma análoga excepto por que se usó 1-(4-fluorofenil)etanamina en lugar de **140** y se usó **28** en lugar de **138**. Los enantiómeros se separaron usando cromatografía quiral de SFC para proporcionar (*R*)-*N*-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (10 % de rendimiento) y (*S*)-*N*-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (15 % de rendimiento): RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,08 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,6, 5,7, 2H), 7,10 (t, *J* = 8,9, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,8, 1H), 4,84 (p, *J* = 7,1, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,87 (dd, *J* = 16,1, 13,2, 3H), 3,56 (t, *J* = 5,6, 2H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 1,79 (d, *J* = 12,6, 2H), 1,56 - 1,41 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 7,1, 3H); MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 400,2.

(*R*)-*N*-(1-Feniletil)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**I-102**) se preparó de forma análoga excepto por que se usó (*R*)-1-feniletanamina en lugar de **140** y se usó **138** en lugar de **138**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 7,30 (dt, *J* = 15,1, 7,4, 4H), 7,18 (t, *J* = 7,0, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,9, 1H), 4,85 (p, *J* = 7,0, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,85 (d, *J* = 11,9, 3H), 3,57 (t, *J* = 5,6, 2H), 3,36 (dd, *J* = 12,5, 10,8, 2H), 2,53 (dd, *J* = 10,1, 4,5, 2H), 1,79 (d, *J* = 12,6, 2H), 1,48 (ddd, *J* = 15,7, 12,1, 4,5, 2H), 1,37 (d, *J* = 7,1, 3H); MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 382,2.

N-((*R*)-1-(3-Cloro-4-fluorofenil)etil)-2-((*S*)-1-hidroxipropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**I-147**) se preparó de forma análoga excepto por que se usó (*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanamina en lugar de **140**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un 2,5 % de MeOH/EtOAc para proporcionar 102 mg (51 %) de **I-147** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,95-5,02 (m, 1H), 4,62 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 4,45 (s, 2H), 3,90-3,98 (m, 1H), 3,71-3,75 (m, 1H), 3,52-3,57 (m, 3H), 2,75 (t, 2H, *J* = 5,9 Hz), 1,48 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,22 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz); MS (APCI-pos) *M*+1 = 407,5.

Ejemplo 18

N-((*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-((*S*)-1-hidroxipropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**I-23**)

etapa 1: se añadió dicloro((*S*)-(-)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1-1'-binaftil)[(2*S*)-(-)-1,1-bis(4-metoxiPh)-3-Me-1,2-butanodiamina]Ru(II) (0402 g, 0,0329 mmol) a una solución de IPA (80 ml), 1-(3,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (8,00 g, 32,9 mmol, CASRN 125733-43-9), tolueno (15 ml) y *tert*-butoxido potásico (0,658 ml, 0,658 mmol) en *tert*-BuOH que se había desgasificado por burbujeo de nitrógeno en el vial. El vaso de precipitados se puso en una autoclave y se purgó mediante tres ciclos de vacío-relleno con nitrógeno. Se introdujo hidrógeno en la autoclave a una presión de 150 psi (1030 kPa), a continuación se redujo a 20 psi (138 kPa) mediante liberación lenta de la válvula de parada. Después de que este procedimiento se repitiera tres veces, la autoclave se presurizó a 240 psi (1650 kPa) (se recargó hidrógeno a 200 psi (1380 kPa) y a continuación la presión descendió a (160 psi, 1100 kPa). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a TA durante 64 h. La presión se liberó y se retiró el disolvente. El residuo se disolvió en éter (200 ml), se lavó con solución salina saturada (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (2:1) para proporcionar 7,31 g (90,6 %) de (*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol sólido (**142**).

etapa 2: a una solución de **142** (7,10 g, 29,0 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (4,97 g, 46,4 mmol) en ciclohexano (20 ml) y enfriada a -10 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (12,3 g, 43,5 mmol) durante 30 min. La reacción se agitó durante 90 min a 0 °C, se interrumpió con H₂O y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para proporcionar trifluorometanosulfonato de (*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetilo (**144**) que se usó sin purificación adicional.

etapa 3: una solución de **144** (10,9 g, 28,9 mmol), K₂CO₃ (5,99 g, 43,4 mmol) y (3,4-dimetoxifenil)metanamina (6,77 g, 40,5 mmol) en ciclohexano (200 ml) y se calentó a 65 °C durante 24 h. Se añadió agua y la fase orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (5 a 20 % de EtOAc) para proporcionar 4,11 g (36,1 %) de 1-(3,4-diclorofenil)-*N*-(3,4-dimetoxibencil)-2,2,2-trifluoroetanamina (**146**).

etapa 4: a una solución de **146** (4,11 g, 10,43 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TFA (2,410 ml, 31,28 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en DCM. Se añadió una solución de HCl (20 ml, Et₂O 2 M) y se decantó el disolvente de los sólidos. Los sólidos se disolvieron en un 15 % de MeOH/DCM y se añadió NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se trituró con

EtOAc y se dejó reposar. Los sólidos resultantes se filtraron para proporcionar 1,904 g (74,8 %) de 1-(3,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina (**148**).

etapa 5: una solución de **148** (1,00 g, 4,01 mmol), carbonocloridato de 4-nitrofenilo (0,9085 g, 4,507 mmol) y piridina (0,7131 g, 9,015 mmol) en DCM (10 ml) se agitaron durante 30 min. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un 20 % de EtOAc/hexano para proporcionar 1,511 g (90,0 %) de 1-(3,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetilcarbamato de 4-nitrofenilo (**150**).

etapa 7: una solución de (S)-2-(5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)propan-1-ol (**138**, 0,215 g, 1,03 mmol), TBDMS-Cl (0,171 g, 1,14 mmol) y TEA (0,216 ml, 1,55 mmol) y DCM (5 ml) se agitó durante 18 h, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:50) para proporcionar 0,220 g (66,1 %) de (S)-N-(1-(*terc*-butildimetilsililo)propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**152**).

etapa 8: la condensación de (S)-N-(1-(*terc*-butildimetilsililo)propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**152**) y **150** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se usó **152** en lugar de **28** y se usó **150** en lugar de **22** para proporcionar 89 mg (72 %) de 2-((S)-1-(*terc*-butildimetilsililo)propan-2-ilamino)-N-((S)-1-(3,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**154**).

etapa 9: a una solución de **154** (111 mg, 0,187 mmol) en DCM y TBAF (187 µl, 0,187 mmol) y la solución se agitó a TA durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna SP4 en fase inversa eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (5 a 90 % de MeCN) para proporcionar 26,7 mg (29,8 %) de **I-23**: LCMS (APCI+) *m/z* 480,5 (M+H)⁺.

[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico (**I-64**) se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se usó **152** en lugar de **28** y se usó **143** en lugar de **22** para proporcionar **I-64**: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 442. 1-(4-Trifluorometil-3-fluorofenil)etanona (CASRN 204339-72-0) se puede preparar a partir de 4-trifluorometil-3-fluorobenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de las etapas 1 a 3 del ejemplo 1. (R)-1-(4-Trifluorometil-3-fluoro-fenil)-etilamina (**143**) se puede preparar a partir de 1-(4-trifluorometil-3-fluorofenil)etanona (**143a**, CASRN 237761-81-8) de acuerdo con el procedimiento descrito en las etapas 3 a 5 del ejemplo 10.

[(R)-1-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico (**I-65**) se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se usó **152** en lugar de **28** y se usó **145** en lugar de **22** para proporcionar **I-64**: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 408. (R)-1-(5-Cloro-3-fluoro-fenil)-etilamina (**145**) se puede preparar a partir de 1-(5-cloro-3-fluorofenil)etanona (CASRN 842140-52-7) de acuerdo con el procedimiento descrito en las etapas 3 a 5 del ejemplo 10.

Ejemplo 19

N-((R)-1-(3,4-diclorofenil)propil)-2-((S)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-24**)

etapa 1: a una solución de THF (100 ml) y 2,2'-oxibis(N,N-dimetiletanamina) (9,18 g, 57,3 mmol) enfriada a 0 °C se añadió bromuro de etilmagnesio (19,1 ml, 57,3 mmol, 3 N en THF) y se agitó durante 10 min. La solución se enfrió a -60 °C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3,4-diclorobenzoílo (10,0 g, 47,7 mmol) en THF (20 ml) durante 10 min. La reacción se agitó durante 1 h, se interrumpió por adición de NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron con (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Biotage 40M) eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (2 a 10 % de EtOAc) para proporcionar 6,0 g (85 %, 53 % de pureza) de 1-(3,4-diclorofenil)propan-1-ona (**156**) en forma de un aceite transparente que se usó sin purificación adicional.

etapa 2: un matraz del fondo redondo de 250 ml se cargó con MTBE (35 ml), una solución de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (2,51 ml, 2,51 mmol) y borano dietilanilina (4,45 ml, 25,1 mmol) a TA y a continuación calentó a 40 °C. Se añadió gota a gota una solución en MTBE (20 ml) de **156** (6,00 g, 25,1 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a TA y a continuación se añadió lentamente MeOH (5 ml), seguido de HCl 1 M y la reacción se agitó durante 18 h. Se retiró el agua se retiró y la fase orgánica remanente se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener un aceite de color gris claro. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (SNAP 100) eluyendo con EtOAc/hexano (1:3) para proporcionar 3,45 g (66 %) de (S)-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-ol (**158**) en forma de un aceite transparente.

etapa 3: a una solución de **158** (3,45 g, 16,5 mmol) y THF (45 ml) enfriada a 0 °C se añadió isoindolina-1,3-diona (2,67 g, 18,1 mmol) y PPh₃ (6,49 g, 24,7 mmol) seguido de la adición gota a gota de DIAD puro (6,67 g, 33,0 mmol). La reacción se calentó a TA y se agitó 18 h. La reacción se agitó con NaOH 2 N (50 ml) y DCM (50 ml) durante 2 h (emulsión) y a continuación se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se trituró con hexano/EtOAc (1:1) y el POPh₃ precipitado se filtró. El filtrado se concentró y se cromatografió (Isolera) eluyendo con hexano/ EtOAc (9:1) para proporcionar 2,05 g (32 %) de (*R*)-2-(1-(3,4-diclorofenil)propil)isoindolina-1,3-diona (**160**).

etapa 4: a una solución de **160** (2,05 g, 5,21 mmol) y THF:MeOH (1:1, 40 ml) a TA se añadió monohidrato de hidrazina (1,31 ml, 26,1 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 24 h. Se añadió THF (20 ml) y la ftalimida precipitada se filtró y se desechó. El filtrado se lavó con solución salina saturada, se extrajo con DCM y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 1,18 g (89 %) de (*R*)-1-(3,4-dicloro fenil)propan-1-amina (**162**) en forma de un aceite viscoso de color amarillo. Los datos de RMN ¹⁹F de la amida de Mosher indicaron un ee de un 93 % basado en los picos a -69,28 y -69,31.

etapa 5: se cargó un vial con CDI (0,584 g, 3,60 mmol), **162** (0,735 g, 3,60 mmol), DIPEA (1,88 ml, 10,8 mmol), DCM (7 ml) y DMF (2 ml). La solución se agitó durante 30 min y se añadió una solución de **138** (0,750 g, 3,60 mmol), DIPEA (1,88 ml, 10,8 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se lavó con solución salina saturada (4 ml) y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se suspendió en EtOAc y se lavó con solución salina saturada (2 x 50 ml) y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó en una columna de cromatografía líquida en fase inversa (Horizen C 18 biotage 40M) eluyendo con MeCN/H₂O (1:1). El producto se eluyó a ~50 % de MeCN/50 % de agua para proporcionar 0,905 g (55 %) de **I-24** en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 2,61 (t, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,16 (d, 3H), 0,89 (t, 3H); MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 438,1.

N-((*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-2-metilpropil)-2-((*S*)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-32**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 1, se usó bromuro de isopropilmagnesio en lugar de bromuro de etilmagnesio para proporcionar 0,70 g (95 %) de 1-(3,4-diclorofenil)-2-metilpropan-1-amina: *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 217,8.

La condensación de 1-(3,4-diclorofenil)-2-metilpropan-1-amina y **138** proporcionó **I-32**. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (columna SP4 C 18 Biotage 40M eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (eluido hasta aproximadamente un 50 % de MeCN)) para proporcionar (73 mg) del compuesto del título. La separación por HPLC quiral se consiguió con una columna Tech IC, 4,6 mm X 250 mm, 1 ml/min, 220 nM eluyendo con hexano/EtOH (6:4) con un caudal de 1 ml/min. Picos eluidos a 4,7 min y 5,9 min. El aceite recuperado se purificó nuevamente en una columna SP4 Biotage 25M eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (0 a 70 % de MeCN) durante 30 volúmenes de columna para proporcionar 0,010 g (32 %) de **I-32** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,35 (m, 3H), 4,03 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,16 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 0,71 (d, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 452,1.

Ejemplo 20

N-(1-(3,4-diclorofenil)-3,3,3-trifluoropropil)-2-((*S*)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-34**)

Un vial de 40 ml se cargó con CDI (0,584 g, 3,60 mmol), 1-(3,4-diclorofenil)-3,3,3-trifluoropropan-1-amina (0,929 g, 3,60 mmol), DIPEA (1,88 ml, 10,8 mmol), DCM (7 ml) y DMF (2 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, se añadió a continuación una solución de **138** (0,750 g, 3,60 mmol) y DIPEA (1,88 ml, 10,8 mmol) en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con solución salina saturada (4 ml) y la fase orgánica se aisló y se concentró. El residuo se resuspendió en EtOAc y se lavó con solución salina saturada (2 x 50 ml) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (Horizen C18 Biotage 40M) eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (eluido a aproximadamente un 50 % de MeCN) para proporcionar 925 mg que se separaron por cromatografía de HPLC quiral y se purificó nuevamente como se ha descrito en el ejemplo 19 para proporcionar 0,212 g (23 %) de **I-34** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,41 (c, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 1,20 (d, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 492,0.

Ejemplo 21

N-((*R*)-1-(3,4-diclorofenil)propil)-2-((1*S*,3*S*)-3-hidrox ciclopentilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-25**)

etapa 1: a una solución agitada de (1*S*, 3*S*)-3-aminociclopentanol (9,00 g, 89,0 mmol) (obtenido en ASID Pharmaceuticals) en DMF (45 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA (31,0 ml, 178 mmol)

seguido de clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamida (14,7 g, 133 mmol). Después de agitar durante una noche se añadió Et₂O (150 ml) y la reacción se agitó durante 10 min. El Et₂O se decantó y se concentró a alto vacío para proporcionar 21 g (99 %) de 1-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)guanidina (**164**) en forma de un aceite de color naranja oscuro: MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 144,1.

etapa 2: una solución de **21** (10,99 g, 41,90 mmol), EtOH (10 ml) y 1-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)guanidina (10,0 g, 41,90 mmol) se agitó a 45 °C durante 10 min. Cuando la solución se hizo homogénea, se añadió etóxido sódico (31,29 ml, 83,81 mmol, 21 % en EtOH) y la reacción se agitó a 45 °C durante 18 h. El producto bruto se concentró y se resuspendió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Biotage 25 M) eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) para proporcionar 10,9 g (50 %) de 2-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (**166**) en forma de una espuma de color amarillo: MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 335,1.

etapa 3: a una solución de **166** (10,85 g, 21,09 mmol), DCM (100 ml) y MeOH (10 ml) se añadió HCl/dioxano (26,36 ml, 105,4 mmol, solución 4 N en dioxano) y la reacción se agitó durante 18 h. La solución se concentró para proporcionar un aceite de color rojo. Al residuo se añadió DCM/NH₃ metanólico (100 ml, 9:1, 7 N) y la mezcla se soncó durante 5 min. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite espeso de color rojo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Biotage 40 M) eluyendo con DCM/NH₃ metanólico 7 N (solución 4:1 y a continuación 9:1) para proporcionar 4,1 g (80 %) de (1S,3S)-3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)ciclopentanol (**168**) en forma de un aceite de color pardo claro: MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 235,2.

etapa 4: el compuesto del título se preparó de acuerdo con etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **22** con **168**. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (2,0 mm de espesor) revelada con EtOAc/MeOH (9:1) y se eluyó el producto con un R_f de aproximadamente 0,6 para proporcionar un sólido de color blanco que proporcionó 0,026 g (24 % de rendimiento) de **I-25**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,4-1,4 (m, 8H), 0,91 (t, 3H); MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 464,1.

N-((*R*)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-42**)

La condensación de **185** y **168** se llevó a cabo de acuerdo con etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **28** con **168** y se reemplazó **22** con **185**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:15 a 500:30) para proporcionar 0,066 g (61,3 %) de **I-42**: MA *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 450.

N-((*R*)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-37**) (*R*)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina (**167**) se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en las etapas 1 a 4 del ejemplo 19, excepto por que en la etapa 1, se usó cloruro de 3-fluoro-4-trifluorometil-benzoílo en lugar de cloruro de 3,4-diclorobenzoílo. La condensación de **167** y **168** se llevó a cabo de acuerdo con etapa 5 del ejemplo 19 excepto por que se reemplazó **162** con **167** y se reemplazó **132** con **168**. El producto se purificó en una placa del TLC de SiO₂ preparativa (1,0 mm de espesor) revelada con EtOAc/MeOH (9:1) para proporcionar 0,030 g (48 %) de **I-42** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,17 (m, 2H), 5,03 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 0,93 (t, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 482,1.

N-((*R*)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-52**) se preparó de forma análoga. El producto en bruto se aisló por cromatografía en fase inversa (columna 12M Horizon C 18) eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (el producto eluyó con aproximadamente un 25 % de MeCN) para proporcionar 0,059 g (48 %) de **I-52** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,40 (m, 3H), 4,31 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,45 (m, 4H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 468,2.

Ejemplo 22

N-((*R*)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-26**)

(1*R*,4*R*)-4-(5,6,7,8-Tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)ciclohexanol (170) se preparó de acuerdo con las etapas 1 a 3 del ejemplo 21 excepto por que se usó (1*R*,4*R*)-4-aminociclohexanol en lugar de (1S,3S)-3-aminociclopentanol.

N-((*R*)-1-(3,4-Diclorofenil)etil)-2-((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-26**) se preparó a partir de **170** de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1. Rendimiento 29,1 mg (8 %); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 5,48 (m, 1H),

4,78 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,71-3,58 (m, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,13 (d, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,43 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 1,26 (m, 2H); LCMS (APCI+) m/z 466,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

(R)-N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)propil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-27)

(R)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)propan-1-amina se preparó a partir de 4-(difluorometoxi)benzaldehído de acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 y 2 del ejemplo 1. La condensación de (R)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)propan-1-amina y **28** se llevó a cabo de acuerdo con etapa 6 del ejemplo 1. El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (SP4 C18) eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (1 a 60 % de MeCN) durante 30 volúmenes de columna para proporcionar 0,113 g (56 %) de **I-27**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,48 (t, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,02 (m, 3H), 3,62 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 0,90 (t, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 462,1.

Ejemplo 24

(R)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxipropil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-28)

etapa 1: a una solución de ácido (R)-3-amino-3-(3,4-diclorofenil)propanoico (10,0 g, 42,7 mmol, CASRN 909709-44-0) y THF (57,0 ml, 42,7 mmol) en atmósfera de N₂ y enfriada a 0 °C se añadió gota a gota LiAlH₄ (32,0 ml, 32,0 mmol, solución 1 M en THF) a una velocidad que mantuvo la temperatura interna a 20 °C (10 min de adición). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se calentó a TA y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con HCl 2 M (20 ml) y a continuación se añadieron secuencialmente NaOH 2 M (30 ml) y solución salina saturada (50 ml). Los sólidos de color blanco se retiraron por filtración a través de CELITE y se aclararon con THF (100 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 5,25 g (56 %) de (R)-3-amino-3-(3,4-diclorofenil)propan-1-ol (**172**) en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 220,0.

etapa 2: a una solución de **172** (5,00 g, 22,7 mmol), NaOH (2 M ac.) (34,1 ml, 68,2 mmol) en THF (50 ml, 22,7 mmol) se añadió Boc₂O (5,45 g, 25,0 mmol) y la reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió una cantidad adicional de NaOH (2 M ac.) (34,1 ml, 68,2 mmol) para estabilizar el pH en aproximadamente 12. Se añadió una cantidad adicional de Boc₂O (3,0 g) y el pH se mantuvo en aproximadamente 12. Después de 3 h se añadió Et₂O y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (SNAP 100) eluyendo con EtOAc/hexano (1:1) para proporcionar 3,40 g (41 %) de (R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropilcarbamato de *terc*-butilo (**174**) en forma de un sólido de color amarillo: ee de aproximadamente un 90 % (HPLC quiral usando columna OJ).

etapa 3: a una solución de **174** (2,22 g, 6,93 mmol) y THF (30 ml) enfriada a 0 °C y mantenida en atmósfera de N₂ se añadió NaH (0,333 g, 8,32 mmol, 60 % en aceite mineral). El baño de hielo se retiró y la solución se agitó durante 30 min, a continuación se añadió MeI (0,519 ml, 8,32 mmol) y la solución de color amarillo se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con Et₂O. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (SNAP 50) eluyendo con hexano/EtOAc (4:1) para proporcionar 0,660 g (28 %) de (R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxipropilcarbamato de *terc*-butilo (**176**) en forma de un aceite de color amarillo claro.

etapa 4: la desprotección de **176** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 5 del ejemplo 1 para proporcionar 0,375 g (80 %) de (R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxipropan-1-amina (**178**): m/z (APCI-pos) M+1 = 234,0.

etapa 5: la condensación de **178** y **28** se llevó a cabo de acuerdo con etapa 6 del ejemplo 1. El producto en bruto se cargó en una columna de SiO₂ y se eluyó con MeOH/DCM (1:4) y a continuación se purificó nuevamente en una columna en fase inversa (SP4 C 18) eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (1 a 70 % de MeCN) para proporcionar 0,013 g (12 %) de **I-28** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 38,08 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,29 (d, 2H), 4,93 (m, 2H), 4,36 (c, 2H), 3,99 (m, 3H), 3,57 (m, 6H), 3,38 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,55 (m, 2H); m/z (APCI-pos) M+1 = 494,1.

Ejemplo 25

(R)-N-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-29)

etapa 1: a una solución agitada de (E)-(1H-pirazol-1-il)metanodiilidencarbamato de bencilo (1,95 g, 5,15 mmol, CASRN 152120-55-3) en THF (10 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA (2,24 ml, 12,9 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se agitó durante 2 h y a continuación se añadió 1-metil-1H-pirazol-5-amina

(0,500 g, 5,15 mmol) y se agitó durante 3 d. La reacción se diluyó hasta 50 ml con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl 2 N (2 x 50 ml), NaHCO₃ sat. ac. (2 x 50 ml) y solución salina saturada (1 x 50 ml). La fase orgánica se aisló, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 1,00 g (90 % de pureza, 43 %) de (Z)-(benciloxycarbonilamino)(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)metilencarbamato de bencilo (**180**) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 408,3.

etapa 2: a una solución agitada de **180** (1,00 g, 2,45 mmol) en EtOH/THF (1:1,35 ml) a TA se añadió catalizador de Pearlman (0,172 g, 0,245 mmol). La mezcla se sometió tres veces a un ciclo de vacío/purgado con hidrógeno gaseoso y a continuación se mantuvo a una presión del globo de hidrógeno de 1 atmósfera. Después de agitar durante una noche, se filtró la reacción a través de papel de filtro GF/F con EtOH y el filtrado se concentró para proporcionar 0,31 g (90 %) de 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)guanidina (**182**) en forma de un vidrio transparente que se usó sin purificación adicional: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 140,0.

etapa 3: un tubo de presión de cierre hermético se cargó con **182** (0,310 g, 2,23 mmol) en THF/EtOH (1:1, 10 ml) a TA se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió **21** (0,567 g, 2,23 mmol). La solución se calentó a 100 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a TA y se concentró para proporcionar 0,556 g (70 %) de 2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-5,6-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido vítreo de color blanco: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 331,1.

etapa 4: a una solución de 2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,556 g, 1,68 mmol, en DCM/EtOH, 5 ml, 1:1) se añadió HCl 4 N en dioxano (4,21 ml, 16,8 mmol) y la solución se agitó durante 18 h. La reacción se concentró para proporcionar un sólido de color naranja que se neutralizó por agitación con NH₃ 7 N/MeOH y se lavó con DCM. El precipitado se filtró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (SNAP 25) eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0 a 20 % de MeOH) para proporcionar 0,223 g (75 % de pureza, 44 % de rendimiento) de N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**184**) en forma de un sólido de color amarillo claro: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 231,2.

etapa 5: se cargó un vial con (*R*)-1-(3,4-diclorofenil)etanamina (**185**, 0,046 g, 0,24 mmol, CASRN 150520-10-8), CDI (0,040 g, 0,24 mmol), DIPEA (0,085 ml, 0,49 mmol) y DCM (1 ml), se cerró herméticamente y se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de **184** (0,075 g, 0,24 mmol), DIPEA (0,085 ml, 0,49 mmol) y DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, se lavó con solución salina saturada (4 ml), y se cargó en el TLC preparativa sobre SiO₂ (1,0 mm de espesor). La placa se reveló con EtOAc/MeOH (95:5) para proporcionar 0,0041 g (4 %) de **I-29**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,49 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 446,0.

(*R*)-N-(1-(3,4-Diclorofenil)etil)-2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-30**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 1, se reemplazó 1-metil-1H-pirazol-5-amina con 1-etil-1H-pirazol-4-amina. **I-30** se purificó por TLC preparativa sobre SiO₂ (1,0 mm de espesor) y se reveló con EtOAc/MeOH (95:5) para proporcionar 0,0185 g (12 %) de producto en forma de un vidrio transparente: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,94 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,15 (c, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,49 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 460,1.

(*R*)-N-(1-(3,4-Diclorofenil)etil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-31**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 1, se reemplazó 1-metil-1H-pirazol-5-amina con 1-metil-1H-pirazol-4-amina. **I-31** se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Biotage) eluyendo con MeOH/EtOAc (5/95) para proporcionar 82 mg (86 %) de **I-31**.

Ejemplo 26

N-((*R*)-1-(3A-diclorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-((*S*)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-33**)

etapa 1: un matraz de fondo redondo se cargó con (*R*)-3-amino-3-(3,4-diclorofenil)propan-1-ol (9,25 g, 42,0 mmol, CASRN 147611-61-8), DMAP (0,513 g, 4,20 mmol) y DCM (84,1 ml) y a continuación se añadió una solución de TBDMS-Cl (6,65 g, 44,1 mmol) y DCM (10 ml). La reacción se agitó a TA durante 2 d. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:8 a 500:10) para proporcionar 10,2 g (72 %) de (*R*)-3-(*terc*-butildimetilsililo)-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-amina (**186**): *m/z* (APCI-pos) M+1 = 334,0.

El análisis del ee quiral se llevó a cabo con una amiga de Mosher (la amina se agitó con cloruro de ácido Mosher, DIPEA y CDCl₃ durante 15 min). El análisis de RMN ¹⁹F de los picos a -69,26 y -69,33 comparados con el racemato indicaron un ee de 81 %. Se obtuvo (*R*)-3-(*terc*-butildimetilsililo)-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-amina 10,2, (100 % de pureza, 72 % de rendimiento).

etapa 2: un vial se cargó con **186** (0,161 g, 0,480 mmol), CDI (0,0779 g, 0,480 mmol), DIPEA (0,167 ml, 0,960 mmol) y DCM (1 ml). La solución se agitó durante 30 min y a continuación se añadió una solución de (S)-2-(5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)propan-1-ol (0,100 g, 0,480 mmol), DIPEA (0,167 ml, 0,960 mmol) y DCM (1 ml) y la solución se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con solución salina saturada (4 ml) y se cargó en TLC preparativa sobre SiO₂ (1,0 mm de espesor) y se reveló con DCM/ MeOH (9:1). El producto se eluyó y proporcionó 83 mg de producto en forma de un silil éter que se diluyó con DCM/MeOH (4:1. 5 ml) y se añadió una solución de HCl 4 N/dioxano y la reacción se agitó durante 4 h. Los disolventes volátiles se retiraron y el producto en bruto purificó sobre una placa de SiO₂ preparativa y se reveló eluyendo con DCM/NH₃ metanólico 7 M (9:1). El material recuperado se purificó además en una columna Biotage 12M Horizen C18 eluyendo con MeCN/H₂O (~20-25 % de H₂O/MeCN) para proporcionar 0,045 g (20 %) de **I-33**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,36 (c, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,53 (m, 6H), 2,59 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,16 (d, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 454,1.

Ejemplo 27

(R)-N-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-(2-etoxipiridin-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-35)

N-(2-etoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**186**) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en las etapas 1 a 4 del ejemplo 25 excepto por que en la etapa 1, se reemplazó 1-metil-1H-pirazol-5-amina con 2-etoxipiridin-4-amina.

Se cargó un vial con **185** (0,105 g, 0,553 mmol), CDI (0,0896 g, 0,553 mmol) y DCM (2 ml) y se agitó durante 30 min. A la solución se añadieron **186** (0,150 g, 0,553 mmol) y DIPEA (0,193 ml, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 d. La reacción se lavó con solución salina saturada (4 ml), y la fase orgánica se concentró y se cargó sobre una placa de SiO₂ preparativa (1,0 mm de espesor) que se reveló con EtOAc/MeOH (95:5) y se eluyó para proporcionar 0,038 g (13 %) de **I-35**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,36 (c, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,72 (d, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,39 (t, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 487,2.

Ejemplo 28

(R)-N-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-(2-metilpiridin-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-36)

2-Amino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo (**187**) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **24** con guanidina.

etapa 1: se cargó un tubo con **187** (300 mg, 1,20 mmol), Pd(dba)₂ (34,5 mg, 0,0599 mmol), Binap-rac (74,6 mg, 0,120 mmol), 4-cloro-2-metilpiridina (229 mg, 1,80 mmol), y NaO-*terc*-Bu (230 mg, 2,40 mmol) y tolueno (3 ml), se cerró herméticamente, se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y a continuación calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (SP4) eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (5 a 85 % de MeCN) para proporcionar 136 mg (33,2 %) de 2-(2-metilpiridin-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo (**188**).

etapa 2: una solución de **188** (136 mg, 0,398 mmol) y TFA (2 ml) se agitó durante 15 min. La reacción se concentró para proporcionar N-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**190**) que se usó sin purificación adicional.

etapa 3: la condensación de **190** y **185** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 para proporcionar 70 mg (72 %) de **I-36**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,19 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,50 (d, 3H); LCMS (APCI+) m/z 461,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

(S)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxietil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-41)

etapa 1: a una solución de cloruro de 2-metoxiacetilo (10 g, 92,1 mmol) y DCM (100 ml) enfriada a 0 °C se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (9,89 g, 101 mmol) y TEA (38,5 ml, 276 mmol) y la reacción se calentó a TA y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:50) para proporcionar 12 g (97,8 %) de N,2-dimetoxi-N-metilacetamida.

etapa 2: a una solución de 4-bromo-1,2-diclorobenceno (2,04 g, 9,01 mmol) y éter (5 ml) enfriada a -78 °C se añadió *n*-BuLi (3,61 ml, 9,01 mmol) en forma de una corriente estacionaria y la reacción se agitó durante 10 min y a

continuación se añadió a través de una cánula a una solución de N,2-dimetoxi-N-metilacetamida (1,0 g, 7,51 mmol) y éter (10 ml) que se agitó durante un periodo adicional de 20 min. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexano/EtOAc (9:1) para proporcionar 1,30 g (79,0 %) de 1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxietanona en forma de un sólido de color blanco (**192**).

etapa 3: se preparó una solución de (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (0,593 ml, 0,593 mmol) y borano dietilanilina (1,05 ml, 5,93 mmol) y MTBE (15 ml) a TA y a continuación calentó a 40 °C. A continuación se añadió gota a gota una solución de **192** (1,30 g, 5,93 mmol) y MTBE (15 ml) a la solución anterior y la reacción se agitó a 40 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con MeOH seguido de la adición de HCl 1 M y la mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (6:1 a 4:1) para proporcionar 1,25 g (95,3 %) de (*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxietanol (**194**).

etapa 4: a una solución de **194** (1,25 g, 5,65 mmol) y THF (10 ml) a TA se añadieron secuencialmente isoindolina-1,3-diona (0,915 g, 6,22 mmol) y PPh₃ (2,22 g, 8,48 mmol) seguido de la adición gota a gota de DEAD (3,34 ml, 8,48 mmol). La reacción se calentó a TA, se agitó durante 20 h y a continuación se concentró hasta sequedad. Se añadió éter (300 ml), y el sólido resultante se filtró y se desechó. El filtrado se vertió a continuación en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM para proporcionar 1,9 g (96,0 %) de (*S*)-2-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxietil)isoindolina-1,3-diona (196).

etapa 5: a una solución de **196** (2,0 g, 5,7 mmol) y THF:MeOH (1:1, 20 ml) a TA se añadió monohidrato de hidrazina (2,9 g, 57 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a TA, se filtró, y el filtrado se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:30) para proporcionar 1,1 g (88 %) de (*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxietanamina en forma de un sólido de color blanquecino (**198**).

etapa 7: la condensación de **198** y **28** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 para proporcionar 0,110 g (31 %) de **I-41**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:10 a 500:15): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 480.

(S)-N-(1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-metoxietil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-45**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 1, se reemplazó 4-bromo-1,2-diclorobenceno con 4-bromo-1-cloro-2-fluoro-benceno para proporcionar (*S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metoxietanamina (**197**). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:10 a 500:15): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 464.

N-((S)-1-(3,4-Diclorofenil)-2-metoxietil)-2-((S)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-48**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 1, se reemplazó **28** con **138**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:15 a 500:25): m/z (APCI-pos) M+1 = 454.

N-((S)-1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-metoxietil)-2-((S)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-55**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 1, se reemplazó **28** con **138** y en la etapa 7, se reemplazó **198** con **197**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:5 a 500:25) para proporcionar 0,205 g (47,7 %) de **I-55**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 438.

Ejemplo 30

(S)-N-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-46**)

A una solución de (*S*)-N-(2-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (0,250 g, 0,443 mmol) y THF (5 ml) a TA se añadió TBAF (0,532 ml, 0,532 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a TA, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:20 a 500:30) para proporcionar 0,100 g (50,2 %) de **I-46**: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,08 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 4,85 (s a, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 3H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 450.

Ejemplo 31

Acetato de (S)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)etilo (**I-47**)

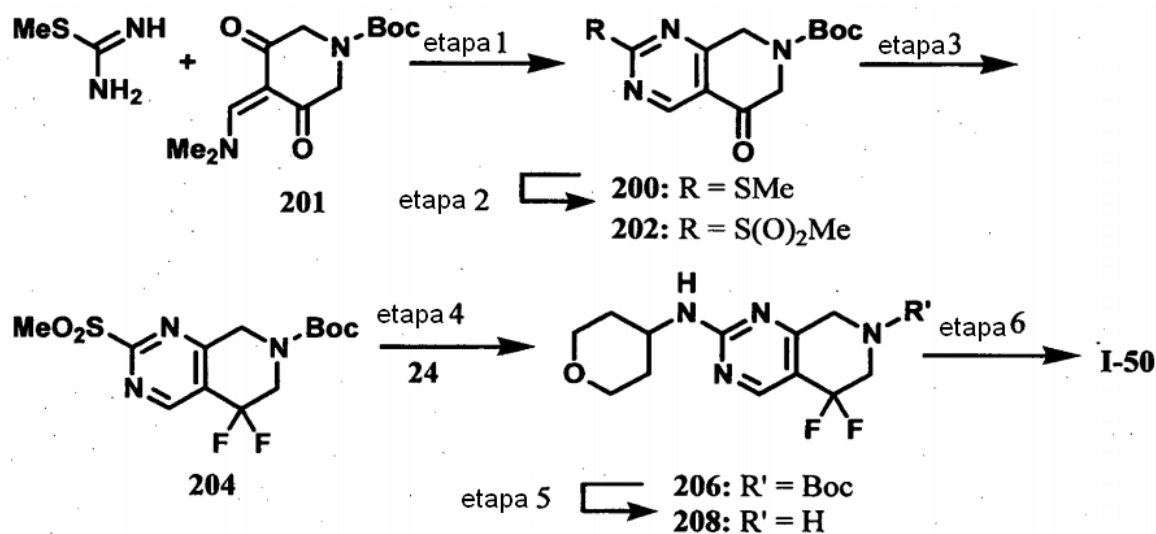
A una solución de **I-46** (0,150 g, 0,333 mmol) y DCM (5 ml) a TA se añadieron secuencialmente TEA (0,139 ml, 1,00 mmol) y Ac₂O (0,0346 ml, 0,367 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h y a continuación se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/hexano (500:20) para proporcionar 0,150 g (91,5 %) de **I-47**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 492.

Pivalato de (S)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)etilo (**I-67**)

A una solución de **I-46** (0,100 g, 0,222 mmol), TEA (0,0929 ml, 0,667 mmol) y DCM (5 ml) a TA se añadieron secuencialmente anhídrido pivalico (0,0496 ml, 0,244 mmol) y DMAP (0,0272 g, 0,222 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 5 h y a continuación se enfrió a TA y a continuación se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:10) para proporcionar 0,060 g (50,5 %) de **I-67**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 534.

Ejemplo 32

(R)-N-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-5,5-difluoro-2-(tetrahidro-2H-pirran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-50**)



etapa 1: a una suspensión agitada de hemisulfato carbamimidotioato de metilo (14,72 g, 52,89 mmol, CASRN 867-44-7) en EtOH (105 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA puro a través de una pipeta (20,10 ml, 115,4 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min y a continuación se añadió a través de una pipeta una solución de 4-[(dimetilamino)metilen]-3,5-dioxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (**201**, 12,90 g, 48,08 mmol, CASRN 478623-90-4) en EtOH absoluto (45 ml) y se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación, la reacción se enfrió a TA y se concentró parcialmente en un rotavapor. La mezcla se repartió entre con EtOAc y NaHCO₃ sat. ac. (400 ml, 1:1). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada (1 x 200 ml). La fase orgánica se aisló, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se cargó sobre una columna de SiO₂ (Biotage 65M) con DCM y se eluyó con EtOAc/hexano (15/85). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y se concentraron para proporcionar 3,3 g (23 %) de 2-(metiltio)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (**200**) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

etapa 2: a una solución agitada de **200** (3,3 g, 11,2 mmol) en DCM (66 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió MCPBA sólido puro (6,91 g, 28,0 mmol, calidad técnica, 65-70 % en peso). Después de 4 h la reacción se interrumpió con solución al 10 % de tiosulfato sódico (0,63 M, 110 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó a continuación hasta 400 ml con DCM:NaHCO₃ sat. ac. (1:1) y se agitó. Las fases se separaron (se formaron emulsiones) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se aislaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,7 g (73 %) de 2-(metilsulfonil)-5-oxo-5,6-

dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo (**202**) en forma de un sólido de color amarillo.

etapa 3: a una solución agitada de **202** (2,0 g, 6,110 mmol) en DCE (18 ml) a TA en un vial de polietileno tapado se añadió deoxofluor (1,239 ml, 6,721 mmol) puro mediante una jeringa. La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a TA, la reacción se vertió en NaHCO₃ sat. ac. (50 ml) enfriado con hielo con agitación. Después de 15 min, el pH era aún básico (aprox. pH = 9). La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se agitó durante otros 5 min. Las fases se separaron (emulsiones) y la fase acuosa se extrajo con DCM (1 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ sat. ac. (1 x 100 ml), se aislaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (columna Biotage 40M). El producto en bruto se cargó en la columna con DCM y se eluyó con EtOAc/hexano (3/7) para proporcionar una espuma de color amarillo pálido. La espuma se trituró con EtOAc/hexano (1/1) y el sólido resultante se retiró por filtración y se secó a alto vacío para proporcionar 850 mg (40 %) de 5,5-difluoro-2-(metilsulfonyl)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo (**204**) en forma de un sólido de color blanco.

etapa 4: a una suspensión agitada de **204** (349 mg, 1 mmol) en IPA (3 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió secuencialmente mediante una jeringa DIPEA pura (174 µl, 1 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina pura (101 mg, 1 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C y se hizo homogénea. El calentamiento continuó durante 60 min y a continuación se enfrió a TA, se diluyó hasta 30 ml con EtOAc y se lavó secuencialmente con solución al 10 % de ácido cítrico (2 x 30 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (2 x 30 ml). La fase orgánica se aisló, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta un aceite transparente. El aceite se trituró con hexano/EtOAc (4/1) con sonicación para producir un precipitado que se filtró y se aclaró con hexano/EtOAc (4/1). Las aguas madre se recuperaron y se precipitaron nuevamente. Ambos lotes de precipitado se combinaron para proporcionar 215 mg (58 %) de 5,5-difluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo (**206**) en forma de un sólido de color blanco.

etapa 5: a una solución agitada de **206** (215 mg, 0,5805 mmol) en DCM (4 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió HCl 5 M en IPA (1,161 ml, 5,805 mmol) mediante una pipeta. Después de agitar durante una noche, la reacción se concentró hasta sequedad mediante un rotavapor y alto vacío para proporcionar 106 mg (100 %) de clorhidrato de 5,5-difluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**208**) que se usó sin purificación adicional.

etapa 6: la condensación de **208** y **185** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 5 del ejemplo 25. El producto en bruto se cargó sobre una pequeña columna de gravedad de SiO₂ (1 x 2 cm) con EtOAc/hexano (1/1) y se eluyó para proporcionar 4 mg (47 %) de **I-50** en forma de una espuma de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s a, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,45 (s a, 1H), 4,08 (s a, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,94 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,48 (d, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 487,3.

(S)-N-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metoxietil)-5,5-difluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-51**)

A una solución de **197** (0,0854 g, 0,293 mmol) y DCM (5 ml) se añadieron secuencialmente TEA (0,123 ml, 0,880 mmol) y CDI (0,0476 g, 0,293 mmol) y la solución se agitó a TA durante 30 min. A la solución se añadió gota a gota una solución de TEA (0,123 ml, 0,880 mmol), **208** (0,090 g, 0,293 mmol) y DCM (5 ml). La reacción se agitó durante 18 h, a continuación se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un 2 % de MeOH/DCM para proporcionar 0,060 g (40,9 %) de **I-51**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 499.

(S)-N-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-5,5-difluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-53**)

(S)-2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanamina (210) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en las etapas 1 a 5 del ejemplo 10 excepto por que en la etapa 2, se reemplazó bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil) magnesio con bromuro de 3-cloro-4-fluorofenil) magnesio.

La condensación de **208** y **210** para proporcionar (S)-N-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-5,5-difluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**212**) se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1, excepto por que se reemplazó **28** con **208** y se reemplazó **22** con **210**. La retirada del grupo protector sililo de **212** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 7 del ejemplo 10. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:30 a 500:40) para proporcionar 0,070 g (86,5 %) de **I-53**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 486.

Ejemplo 33

2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-((S)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)etilo) (I-54)

etapa 1: a una solución de **I-46** (0,100 g, 0,222 mmol) y ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,0531 g, 0,244 mmol) y DCM (5 ml) a TA se añadieron DMAP (0,0543 g, 0,445 mmol) y DCC (0,0504 g, 0,244 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h y a continuación se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:15) para proporcionar 0,130 g (90,1 %) de 2-(*tert*-butoxi-carbonilamino)-3-metilbutanoato de (S)-((S)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)etilo) (**214**).

etapa 2: a una solución de **214** (0,130 g, 0,200 mmol) y DCM (5 ml) se añadió HCl (0,334 ml, 2,00 mmol), y la reacción se agitó durante 2 h, y a continuación se vertió en NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:40 a 500:50) para proporcionar 0,090 g (81,9 %) de **I-54**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 549.

(S)-2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2-tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)etil 2-metoxiacetato (I-56) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 1, se reemplazó ácido (S)-2-(*tert*-butoxi-carbonilamino)-3-metilbutanoico con ácido 2-metoxiacético y la etapa 2 se omitió. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:15) para proporcionar 0,120 g (76,6 %) de **I-56**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 522.

Ejemplo 34

N-((R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propil)-2-((S)-1-hidroxibutan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-57)

Se preparó clorhidrato de (S)-2-(5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)butan-1-ol (**216**) de acuerdo con el proceso descrito en las etapas 1 a 3 del ejemplo 17 excepto por que en la etapa 1, se reemplazó (S)-2-aminopropan-1-ol con (S)-2-aminobutan-1-ol. Después de secado a alto vacío, el proceso proporcionó **216** en forma de un sólido higroscópico.

etapa 1: a una solución de **139** (0,173 g, 0,773 mmol) y DCM (5 ml) a TA se añadieron TEA (0,235 g, 2,32 mmol) y CDI (0,125 g, 0,773 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 30 min. A esta solución se añadió gota a gota una solución de **216** (0,200 g, 0,773 mmol), TEA (0,235 g, 2,32 mmol) y DCM (5 ml) y la solución resultante se agitó durante 4 h a continuación se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:40) para proporcionar 0,050 g (14,8 %) de **1-57**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 436.

Ejemplo 35

N-((R)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)propil)-2-((S)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-58)

etapa 1: a una solución de 3-cloro-4-(trifluorometoxi)benzaldehído (2,8 g, 12 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,7 g, 22 mmol) y THF (25 ml) a TA se añadió tetraetoxititanio (9,3 ml, 45 mmol) y la reacción se calentó a 65 °C durante 12 h. La reacción se enfrió a TA, se añadió agua (100 ml) y los sólidos se filtraron y se desecharon. El filtrado se extrajo con EtOAc, la fracción orgánica se secó, se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:10) para proporcionar 3,8 g (98 %) de (R,E)-N-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)benciliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**218**).

etapa 2: a una solución de **218** (3,8 g, 12 mmol) y THF (40 ml) enfriada a -78 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de etilmagnesio (5,8 ml, 17 mmol) en éter y la solución se agitó durante 1 h, se inactivó con agua, y se extrajo con Et₂O. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (35 a 40 % de EtOAc) para proporcionar 3,5 g (84 %) de (R)-N-((R)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**220**).

etapa 3: a una solución de **220** (3,5 g, 9,8 mmol) y DCM (10 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (17 ml, 68 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a TA. Se añadió Et₂O, y la reacción se agitó durante 10 min y se filtró, se lavó con éter y se secó para proporcionar 2,5 g (88 %) de clorhidrato de (R)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (**222**) en forma de un sólido de color blanco.

etapa 4: la condensación de **222** y **138** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **22** con **222** y se reemplazó **28** con **138**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (45-50 % de EtOAc) para proporcionar 0,12 g (28,5 %) de **1-58**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 488.

Ejemplo 36

(R)-N-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-cianoetil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-59)

etapa 1: a una solución de (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxiethylcarbamato de *tert*-butilo (0,75 g, 2,59 mmol) y DCM (15 ml) a TA se añadieron TEA (0,541 ml, 3,88 mmol) y MsCl (0,210 ml, 2,72 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h, a continuación se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:5) para proporcionar 0,8 g (84 %) de metanosulfonato de (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etilo (**224**).

etapa 2: a una solución de **224** (1,5 g, 4,1 mmol) y THF/acetona (24 ml, 5:1) se añadieron NaI (3,1 g, 20 mmol) y la reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 1,6 g (98 %) de (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-yodoethylcarbamato de *tert*-butilo que se usó sin purificación adicional.

etapa 3: a una solución del yoduro (1,6 g, 4,0 mmol) y DMSO (10 ml) se añadió NaCN (0,22 g, 4,4 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a TA, se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se secó, se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexano/EtOAc (4:1) para proporcionar 0,75 g (63 %) de (R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-cianoethylcarbamato de *tert*-butilo (**226**).

etapa 4: a una solución de **226** (0,350 g, 1,17 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (2,93 ml, 11,7 mmol) y se agitó durante 1 h a TA y a continuación se concentró hasta sequedad para proporcionar 0,2 g (72,6 %) de clorhidrato de (R)-3-amino-3-(3-cloro-4-fluorofenil)propanonitrilo (**228**), que se usó sin purificación adicional.

etapa 5: la condensación de **228** y **28** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **22** con **228**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un 10 % de MeOH/DCM para proporcionar 0,035 g (8,96 %) de **I-59**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 488: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 459.

Ejemplo 37

N-((S)-1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxiethyl)-2-(1-fluoropropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-60)

etapa 1: a una solución de fenilmetanamina (5,63 g, 52,6 mmol) y 1-fluoropropan-2-ona (4,0 g, 52,6 mmol) y DCE (50 ml) se añadieron NaBH(OAc)₃ (15,6 g, 73,6 mmol) y HOAc (3,01 ml, 52,6 mmol) y la reacción se tapó y se agitó a TA durante 3 h. A continuación, la reacción se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:5 a 500:10) para proporcionar 6,2 g (70,5 %) de N-bencil-1-fluoropropan-2-amina (**230**).

etapa 2: una suspensión de **230** (2,5 g, 15 mmol), Pd/C (3,2 g, 1,5 mmol) y MeOH (30 ml) se agitó en la atmósfera de hidrógeno (globo lleno de H₂) durante 5 h. A la solución se añadió HCl 6 M (12 ml, 75 mmol) en IPA y la reacción se agitó durante 5 min. La reacción se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar 1,5 g (88 %) de clorhidrato de 1-fluoropropan-2-amina (**232**).

etapa 3: se cargó un tubo con (Z)-(1H-pirazol-1-il)metilendicarbamato de bencilo (4,2 g, 11 mmol), DIPEA (3,9 ml, 22 mmol) y THF (20 ml) y a continuación se añadió clorhidrato de 1-fluoropropan-2-amina (1,4 g, 12 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 2 h y a continuación se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM para proporcionar 4,8 g (>100 %) de (Z)-(benciloxycarbonilamino)(1-fluoropropan-2-ilamino)metilencarbamato de bencilo (**234**).

etapa 4: una suspensión de **234** (4,8 g, 12 mmol), Pd(OH)₂/C (0,87 g, 1,2 mmol) y EtOH/THF (95 %, 1:1, 60 ml) a TA se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo lleno de H₂) durante 18 h. La reacción se filtró, se lavó con THF, y se concentró para proporcionar 1,4 g (95 %) de 1-(1-fluoropropan-2-il)guanidina (**236**).

etapas 5 y 6: se puede preparar 2-(1-fluoropropan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carbonilcarbamato de *tert*-butilo (**238**) a partir de **236** y **21** de acuerdo con los procedimientos descritos en las etapas 4 y 5 del ejemplo 1.

- 5 etapa 7: se puede preparar N-((*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-(1-fluoropropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**240**) a partir de **238** y **185** de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplaza **22** con **185** y se reemplaza **28** con **238**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:7).
- 10 etapa 8: a una solución de **240** (0,500 g, 0,898 mmol) y DCM (5 ml) a TA se añadió HCl 6 M en IPA (1,50 ml, 8,98 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre Na₂CO₃ ac. y DCM. La fracción orgánica se secó, se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:30 a 500:35) para proporcionar 0,34 g (85,6 %) de **I-60** en forma de una mezcla de diastereómeros: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 442. La mezcla racémica se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico quiral.
- 15

Ejemplo 38

20 N-((*S*)-(3,4-diclorofenil)((*R*)-1-metilpirrolidin-2-il)metil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-61**)

Se convierte ácido (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico en (*R*)-2-(3,4-diclorobenzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo con etapas 1 y 2 del ejemplo 11, excepto por que en la etapa 2, se reemplazó 4-bromo-1-(trifluorometil)benceno con 1-bromo-3,4-diclorobenceno. La reducción de la cetona con (*R*)-1-metil-3,3-difenil-hexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol y la condensación con isoindolina-1,3-diona se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos de las etapas 4 y 5 del ejemplo 11 para proporcionar (*R*)-2-((*S*)-(3,4-diclorofenil)(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**242**).

25

30 etapa 1: a una solución de **242** (0,120 g, 0,252 mmol) y DCM (1 ml) se añadió HCl 5 M en IPA (10 ml) y la reacción se agitó durante 1 h y a continuación se concentró hasta sequedad para proporcionar 0,086 g (82,7 %) de clorhidrato de 2-((*S*)-(3,4-diclorofenil)((*R*)-pirrolidin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**242**).

35 etapa 2: a una solución de **242** (0,400 g, 0,972 mmol) y DCE (10 ml) a TA se añadieron TEA (0,295 g, 2,91 mmol) y formaldehído (0,631 g, 7,77 mmol) y la reacción se agitó durante 10 min antes de añadir NaBH(OAc)₃ (0,824 g, 3,89 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a TA. La reacción se vertió en Na₂CO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (3:1 a 1:1) para proporcionar 0,3 g (79,3 %) de 2-((*S*)-(3,4-diclorofenil)((*R*)-1-metilpirrolidin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**244**).

40 etapa 3: a una solución de **244** (0,40 g, 1,03 mmol) y MeOH:THF (1:1, 10 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,514 g, 10,3 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:50) para proporcionar 0,130 g (48,8 %) de (*S*)-(3,4-diclorofenil)((*R*)-1-metilpirrolidin-2-il)metanamina (**246**).

45

50 etapa 4: la condensación de **246** y **138** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **28** con **138** y se reemplazó **22** con **246**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:20 a 500:25) para proporcionar 0,100 g (41,8 %) de **I-61**: m/z (APCI-pos) M+1 = 477.

Ejemplo 39

55 N-((1*S*,2*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-2,3-dihidroxiopropil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-62**)

60 etapa 1: a una solución de (*S*)-2-metilpropano-2-sulfonamida (4,7 g, 39 mmol) y DCM (15 ml) a TA se añadió CuSO₄ anhidro (14 g, 85 mmol) seguido de una solución de (*R*)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (6,0 g, 35 mmol) y DCM (20 ml). La reacción se agitó a TA durante 3 d, a continuación se filtró a través de CELITE, se lavó con DCM y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexano/EtOAc (9:1 a 7:1) para proporcionar 4,7 g (49 %) de (*S*,*Z*)-N-((*S*)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-ilmetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**248**).

65 etapa 2: a una solución de **248** (2,0 g, 7,3 mmol) y tolueno (30 ml) enfriada a -78 °C se añadió bromuro de (3,4-diclorofenil)magnesio (29 ml, 15 mmol) y se calentó a 0 °C durante 30 min. La reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (4:1 a 1:1)

para proporcionar 1,8 g (59 %) de (S)-N-((S)-(3,4-diclorofenil)((S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**250**) que parece ser una mezcla de diastereómeros aproximadamente 10:1 por RMN ¹H.

etapa 3: a una solución de **250** (1,8 g, 4,3 mmol) y DCM (5 ml) se añadió una solución de HCl en IPA (7,1 ml, 43 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se concentró hasta sequedad y se añadieron HCl 4 M en dioxano (5 equiv.) y H₂O (1 ml) para escindir el ciclohexil cetil. La reacción se agitó durante 1 h y a continuación se concentró hasta sequedad para proporcionar 1,1 g (94 %) de clorhidrato de (2S,3S)-3-amino-3-(3,4-diclorofenil)propano-1,2-diol (**252**).

etapa 4: a una solución de **252** (0,50 g, 1,83 mmol) y DCM (5 ml) a TA se añadió TEA (1,28 ml, 9,17 mmol) seguido de TBDMSOTf (1,05 ml, 4,59 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se vertió en NaHCO₃ ac. y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexano/EtOAc/DCM (8:1:1) para proporcionar 0,280 g (32,9 %) de (1S,2S)-2,3-bis-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-amina (**254**).

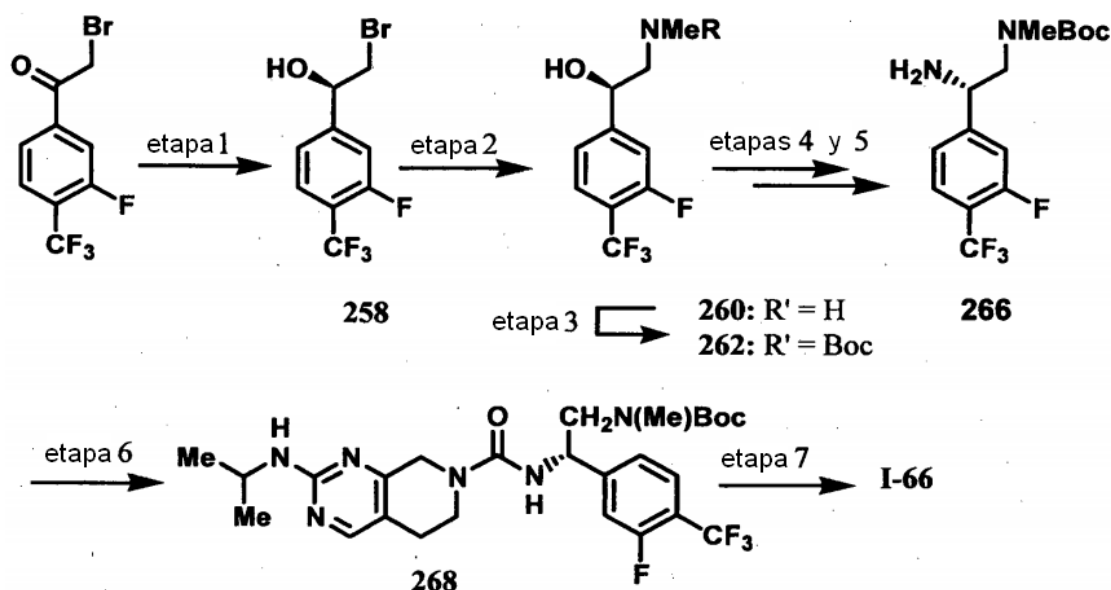
etapa 5: la condensación de **254** y **138** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **28** con **138** y se reemplazó **22** con **254**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con a DCM/MeOH (500:5) para proporcionar 0,240 g (60,5 %) de N-((1S,2S)-2,3-bis-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**256**).

etapa 6: a una solución de **256** (0,240 g, 0,351 mmol) y DCM (2 ml) se añadió HCl 6 N en IPA (0,586 ml, 3,51 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h y a continuación se vertió en Na₂CO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:30 a 500:50) para proporcionar 0,078 g (48,8 %) de **I-62**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 454.

N-((1S,2S)-1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2,3-dihidroxipropil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-63**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 2, se reemplazó bromuro de (3,4-diclorofenil)magnesio con bromuro de (3-fluoro-4-clorofenil)magnesio para proporcionar **I-63**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 438.

Ejemplo 40

Clorhidrato de (S)-N-(1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(metilamino)etil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-66**)



etapa 1: se preparó una solución de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (0,83 ml, 1,4 mmol) y borano dietilnilina (2,5 ml, 14 mmol) en MTBE (25 ml) a TA y se calentó a 40 °C. Se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanona (**143a**, 4,0 g, 14 mmol, CASRN 54429-22-3) y MTBE (30 ml) a la solución anterior y la reacción se agitó a 40 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió por

adición de MeOH seguido de HCl 1 M y la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (9:1) para proporcionar 3,2 g (79 %) de (*R*)-2-bromo-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanol (**258**).

etapa 2: a una solución de **258** (1,0 g, 3,5 mmol) y THF (20 ml) a TA se añadió metilamina (2,7 g, 35 mmol, 40 % en agua) y la reacción se cerró herméticamente y se agitó durante 24 h a TA. A continuación, la reacción se concentró para proporcionar 0,83 g (100 %) de (*R*)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(metilamino)etanol (**260**) que se usó sin purificación adicional.

etapa 3: a una solución de **260** (0,80 g, 3,4 mmol) y THF:H₂O (2:1, 18 ml) a TA se añadió una solución de Boc₂O (0,81 g, 3,7 mmol) y THF (5 ml) y la reacción se agitó a TA. Se añadió K₂CO₃ (0,47 g, 3,4 mmol) hasta que se completó la reacción, y a continuación se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (9:1 a 3:1) para proporcionar 0,9 g (79 %) de (*R*)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietil(metil)carbamato de *terc*-butilo (**262**).

etapa 4: a una solución de **262** (0,98 g, 2,91 mmol) y THF (30 ml) enfriada a 0 °C se añadieron secuencialmente isoindolina-1,3-diona (0,470 g, 3,20 mmol) y PPh₃ (1,14 g, 4,36 mmol), seguido de una solución de DEAD (1,72 ml, 4,36 mmol) y THF (10 ml). La reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. La reacción se concentró hasta sequedad, se añadió Et₂O (300 ml) y el sólido resultante se filtró y se desechó. El filtrado se vertió a continuación en agua, y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM:MeOH (500:2) para proporcionar 0,99 g (73,1 %) de (*S*)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo (**264**).

etapa 5: a una solución de **264** (0,4 g, 0,86 mmol) y THF:MeOH (10 ml, 1:1) se añadió monohidrato de hidrazina (0,43 g, 8,6 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se diluyó a continuación con THF y se filtró. El sólido se desechó, y el filtrado se concentró para retirar el THF, a continuación se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:20) para proporcionar 0,28 g (97 %) de (*S*)-2-amino-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil-fenil)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo (**266**).

etapa 6: (*S*)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo (**268**) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se usó **266** en lugar de **28** y se usó **72** en lugar de **22** para proporcionar **I-64**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:8) para proporcionar 0,180 g (64,2 %) de (*S*)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo (**268**).

etapa 7: a una solución de **268** (0,075 g, 0,14 mmol) y DCM (3 ml) a TA se añadió TFA (2 ml) y la reacción se agitó a TA durante 1 h a continuación se concentró hasta sequedad. El producto resultante se disolvió a continuación en una cantidad mínima de DCM (con MeOH para aumentar la solubilidad) y se añadió con agitación a una solución de HCl 1 M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter y se secó para proporcionar 0,050 g (75 %) de **I-66**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 455.

Clorhidrato de (*S*)-N-(1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(metilamino)etil)-2-(4-fluorofenilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-68**)

2-(4-Fluorofenilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**270**) se puede preparar de acuerdo con etapas 3 a 5 del ejemplo 1 excepto por que en la etapa 3, se reemplazó tetrahidro-2H-piran-4-amina con 4-fluoro-anilina. La condensación **266** y **270** se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos de las etapas 6 y 7 del presente ejemplo excepto por que en la etapa 6, se usó **270** en lugar de **72** para proporcionar **I-68**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 507.

Ejemplo 41

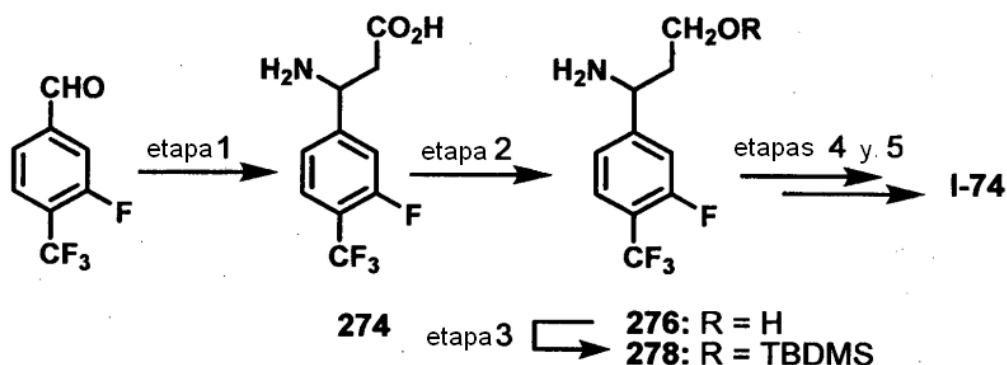
N-((*R*)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-((*S*)-1-hidroxibutan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-69**)

(*S*)-2-(5,6,7,8-Tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)-butan-1-ol (**272**) se puede preparar de acuerdo con etapas 3 a 5 del ejemplo 1 excepto por que en la etapa 3, se reemplazó tetrahidro-2H-piran-4-amina con (*S*)-1-hidroxibutan-2-il amina. La condensación de **143** y **272** se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos de las etapas 6 y 7 del ejemplo 40 excepto por que en la etapa 6, se usó **272** en lugar de **72** y se usó **143** en lugar de **266** para proporcionar **I-69**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 456.

N-((S)-1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-metoxietil-2-((S)-1-hidroxibutan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-71**) se preparó de forma análoga excepto por que se usó **197** en lugar de **143**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 452.

5 Ejemplo 42

N-(1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-hidroxipropil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-70**)



etapa 1: una solución de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (4,8 g, 25 mmol), ácido malónico (2,6 g, 25 mmol), acetato amónico (0,85 g, 50 mmol) y EtOH (30 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h. La reacción se enfrió, se diluyó con Et₂O (50 ml) y se filtró para proporcionar 2,0 g (16 %) de ácido 3-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propanoico (**274**) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional.

etapa 2: a una suspensión agitada de **274** (2,0 g, 8,0 mmol) y THF (25 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C se añadió gota a gota LiAlH₄ 1 M en THF (12 ml, 12 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C en un baño de hielo durante 1,5 h. La mezcla de reacción fría se inactivó por adición cuidadosa a la mezcla de reacción de una solución sat. de sal de Rochelle (50 ml) que se enfrió en un baño de hielo y se ventiló adecuadamente. La mezcla resultante se agitó durante 18 h mientras se calentaba a TA lentamente a medida que el baño de hielo se fundía. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de CELITE para retirar los sólidos que se aclararon varias veces con EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un 5 % de NH₃ 7 N en MeOH en DCM (500 ml para el lavado previo de la columna, seguido de 500 ml de eluyente, y a continuación 500 ml de un 7,5 % de NH₃ 7 N en MeOH en DCM) para proporcionar 0,43 g (22 %) de 3-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol (**276**).

etapa 3: una solución de **276** (0,200 g, 0,843 mmol), TBDMS-Cl (0,153 g, 1,01 mmol), DIPEA (0,294 ml, 1,69 mmol), DMAP (0,0103 g, 0,0843 mmol) y DCM (6 ml) se agitó durante 1 h a TA y a continuación se vertió en H₂O, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:5) para proporcionar 0,210 g (70,9 %) de 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina (**278**).

etapa 4: la condensación de **278** y **72** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se usó **278** en lugar de **28** y se usó **72** en lugar de **22**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:5) para proporcionar 0,123 g (28,1 %) de N-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**280**).

etapa 5: a una solución de **280** (0,100 g, 0,176 mmol) y THF (5 ml) a 0 °C se añadió TBAF (0,228 ml, 0,228 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h, a continuación se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:15 a 500:25) para proporcionar 0,032 g (40,0 %) de **I-70**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 456.

N-(1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-74**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 1, se reemplazó 3-fluoro-4-trifluorometilbenzaldehído con 4-cloro-3-fluorobenzaldehído para proporcionar **I-74**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 422.

Ejemplo 43

(R)-N-(3-amino-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-72)

5 etapa 1: a una solución de **258** (0,8 g, 2,8 mmol) y EtOH:agua (4:1) calentada a 50 °C se añadió NaCN (0,20 g, 4,2 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante una noche. A continuación, la reacción se enfrió y se concentró hasta sequedad y a continuación se repartió entre H₂O y EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (4:1 a 3:1) para proporcionar 0,5 g (77 %) de (S)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo (**282**).

15 etapa 2: a una solución de **282** (0,5 g, 2,1 mmol) y THF (10 ml) se añadió BH₃-SMe₂ (2,1 ml, 4,3 mmol) y la reacción se agitó a 65 °C durante 8 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc/MeOH/NH₄OH (90/9/1) para proporcionar 0,48 g (94 %) de (S)-3-amino-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol (**284**).

20 etapa 3: a una solución de **284** (0,48 g, 2,0 mmol) y THF/agua (9 ml, 2:1) a TA se añadió una solución en THF (5 ml) de Boc₂O (0,49 g, 2,2 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. La reacción se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:5) para proporcionar 0,60 g (88 %) de (S)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato de *tert*-butilo (**286**).

25 etapa 4: a una solución de **286** (0,600 g, 1,78 mmol) y THF (15 ml) enfriada a 0 °C se añadieron isoindolina-1,3-diona (0,288 g, 1,96 mmol) y PPh₃ (0,700 g, 2,67 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución en THF (6 ml) de DEAD (0,420 ml, 2,67 mmol). La reacción se calentó a TA y se agitó durante 20 h. La reacción se concentró, se trituró con éter y se filtró. El filtrado resultante se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexano/EtOAc (4:1) para proporcionar 0,350 g (42,4 %) de (R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilcarbamato de *tert*-butilo (**288**).

35 etapa 5: a una solución de **288** (0,350 g, 0,750 mmol) y MeOH:THF (6 ml, 1:1) se añadió monohidrato de hidrazina (0,188 ml, 3,75 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 4 d. A continuación, la reacción se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:20) para proporcionar 0,150 g (59,4 %) de (R)-3-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propilcarbamato de *tert*-butilo (**290**).

40 etapa 7: la condensación de **290** y **72** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se usó **290** en lugar de **28** y se usó **72** en lugar de **22**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:8 a 500:15) para proporcionar 0,090 g (39,0 %) de (R)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)propilcarbamato de *tert*-butilo (**292**).

45 etapa 8: a una solución de **292** (0,090 g, 0,16 mmol) y DCM (3 ml) a TA se añadió TFA (1 ml) y la reacción se agitó a TA durante 1 h y a continuación se concentró hasta sequedad. El producto resultante se disolvió a continuación en una cantidad mínima de DCM (usando MeOH para ayudar a solubilizar) y se añadió a una solución en agitación de HCl 1 M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter y se secó para proporcionar 0,060 g (75 %) de **I-72**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 455.

50 (R)-N-(3-acetamido-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-85)

55 A una solución de **I-72** (0,048 g, 0,0978 mmol) y DCM (5 ml) a TA se añadieron TEA (0,0409 ml, 0,293 mmol) y Ac₂O (0,0102 ml, 0,108 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:10 a 500:20) para proporcionar 0,020 g (41,2 %) de **I-85**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 497.

Ejemplo 44

(S)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxietil)-2-(2-hidroxietilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-73)

65 2-(5,6,7,8-Tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)etanol (**294**) se preparó de acuerdo con los procedimientos de las etapas a a c del ejemplo 17 excepto por que en la etapa 1, se reemplazó (S)-2-amino-propan-1-ol con

aminoetanol. La condensación de **294** y **198** para proporcionar **1-73** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **28** con **294** y se reemplazó **22** con **198**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 440.

5 Ejemplo 45

(R)-N-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-(1,3-dihidroxiopropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (1-75)

10 etapa 1: a una solución de clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamida (12 g, 82 mmol) y DMF (40 ml) a TA se añadieron DIPEA (19 ml, 110 mmol) y 2-aminopropano-1,3-diol (5,0 g, 55 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió Et₂O (15 ml) y la reacción se agitó durante 10 min antes de dejar sedimentar la reacción y la fase de éter se decantó. El aceite en bruto remanente se concentró a alto vacío para proporcionar 7,3 g (100 %) de 1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)guanidina (**296**) que contenía DMF residual.

15 etapas 2 y 3: se preparó clorhidrato de tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)propano-1,3-diol (**298**) de acuerdo con los procedimientos descritos en las etapas 4 y 5 del ejemplo 1 excepto por que en la etapa 4, se reemplazó **24** con **296**. El producto se concentró hasta sequedad y se secó al vacío para proporcionar **298** en forma de un sólido higroscópico.

20 etapa 4: la condensación de **298** y **185** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se usó **298** en lugar de **28** y se usó **185** en lugar de **22**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:30-500:50) para proporcionar **1-75**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 440.

25 (R)-2-(1,3-Dihidroxiopropan-2-ilamino)-N-(1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (1-82) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó **185** con **143**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:20 a 500:30) para proporcionar 0,200 g (57,0 %) de **1-82**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 458.

30 Ejemplo 46

N-((S)-1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (1-76)

35 N-(1,1,1-Trifluoropropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**300**) se preparó de acuerdo con los procedimientos de las etapas 3 a 5 del ejemplo 1, excepto por que en la etapa 3, se reemplazó tetrahidro-2H-piran-4-amina con 1,1,1-trifluoro-2-amino-propano y el *bis*-CBZ derivado de 1H-pirazol-1-carboximidamidata para proporcionar N-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-guanidina racémica después de desprotección.

40 etapa 1: a una solución de **85** (0,104 g, 0,325 mmol) y DCM (5 ml) a TA se añadió TEA (0,136 ml, 0,975 mmol) y CDI (0,0527 g, 0,325 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 30 min y a continuación se añadió a una solución de **300** (0,080 g, 0,325 mmol), TEA (0,136 ml, 0,975 mmol) y DCM (5 ml) y la solución resultante se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:7) para proporcionar 0,160 g (83,1 %) de N-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**302**).

50 etapa 2: a una solución de **302** (0,160 g, 0,270 mmol) y DCM (5 ml) a TA se añadió HCl 6 M en IPA (0,450 ml, 2,70 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se vertió en Na₂CO₃ sat. ac., y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:20 a 500:30) para proporcionar 0,010 g (7,74 %) de **1-76**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 478.

55 N-((4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metil)-2-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (1-84)

60 (4-Cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metanamina se preparó de acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 y 2 del ejemplo 1 excepto por que en la etapa 2, se reemplazó bromuro de (3,4-diclorofenil)magnesio con bromuro de 4-cloro-3-fluorofenil)magnesio. La condensación de **300** y **22** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se usó **300** en lugar de **28**. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (5 a 95 % de MeCN) para proporcionar 0,160 g (45,3 %) de **1-84**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 499.

65

Ejemplo 47

N-(1-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-77)

- 5 etapa 1: a una suspensión agitada de clorhidrato de ácido 3-amino-3-(3,4-difluorofenil)propanoico (17 g, 72 mmol, < 30 % de pureza) en THF (100 ml) en atmósfera de N₂ enfriada a 0 °C se añadió una solución 1 M de LiAlH₄ en THF (215 ml, 215 mmol) en THF gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C en un baño de hielo durante 1,5 h. A la solución enfriada en hielo se añadió cuidadosamente una solución sat. ac. enfriada en hielo de sal de Rochelle (300 ml). La mezcla resultante se agitó durante 18 h calentándose a TA lentamente a medida que el baño de hielo se fundía. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml), y se filtró a través de CELITE para retirar los sólidos que se aclararon varias veces con EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (200 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Biotage Flash 65) eluyendo con un 5 % de MeOH (que contenía NH₃ 7 N)/DCM (1 l para el lavado previo de la columna, seguido de 1 l de elución), y a continuación un 10 % de MeOH (que contenía NH₃ 7 N) en DCM (1 l) para proporcionar 0,92 g (6 %) de 3-amino-3-(3,4-difluorofenil)propan-1-ol (**304**).

- 10 etapa 2: una solución de **304** (0,400 g, 2,14 mmol), TBDMS-Cl (0,386 g, 2,56 mmol), DIPEA (0,744 ml, 4,27 mmol), DMAP (0,0261 g, 0,214 mmol) y DCM (10 ml) se agitó a TA durante 1 h y a continuación se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:7) para proporcionar 0,45 g (69,9 %) de 3-(*tert*-butildimetil-sililo)-1-(3,4-difluorofenil)propan-1-amina (**306**).

- 25 La condensación de **306** y **72** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se usó **72** en lugar de **28** y se usó **306** en lugar de **22**. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:5 a 500:8) para proporcionar 0,11 g (31,9 %) de N-(3-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(3,4-difluorofenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**308**). El grupo sililo se retiró con TBAF de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 42. El producto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:15-500:25) para proporcionar 0,010 g (12,8 %) de **I-77**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 406.

Ejemplo 48

35 N-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(metilamino)propil)-2-isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-78)

- 40 etapa 1: a una solución de **I-74** (0,050 g, 0,119 mmol) y DCM (5 ml) enfriada a 0 °C se añadieron secuencialmente TEA (0,0496 ml, 0,356 mmol) y MsCl (9,17 µl, 0,119 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 0,59 g (99,6 %) de metanosulfonato de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)propilo (**310**) que se usó sin purificación adicional.

- 45 etapa 2: a una solución de **310** (0,059 g, 0,12 mmol) y THF (3 ml) se añadió metilamina (0,092 g, 1,2 mmol, solución acuosa al 40 %) y la reacción se agitó a 45 °C durante 1 h. La solución se concentró, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:30) para proporcionar 3 mg (5,8 %) de **I-78**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 435.

Ejemplo 49

N-((S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metoxietil)-2-((S)-1-hidroxibutan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-79)

- 55 etapa 1: una solución en MTBE (25 ml) de (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (0,83 ml, 1,4 mmol) y borano dietilnilina (2,5 ml, 14 mmol) se preparó a TA y se calentó a 40 °C. A continuación se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanona (4,0 g, 14 mmol) y MTBE (30 ml) a la solución anterior y la reacción se agitó a 40 °C durante 30 min. A continuación se añadió MeOH, seguido de la adición de HCl 1 M y la reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexano/EtOAc (9:1) para proporcionar 3,2 g (79 %) de (*R*)-2-bromo-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanol.

- 65 etapa 2: una mezcla de (*R*)-2-bromo-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanol (3,0 g, 10 mmol), K₂CO₃ (2,9 g, 21 mmol) y acetona (50 ml) y se agitó durante 18 h a TA, a continuación se vertió en H₂O y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó

por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexano/EtOAc (9:1) para proporcionar 2,0 g (93 %) de (*R*)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)oxirano (**312**).

etapa 3: a una solución de **312** (0,600 g, 2,91 mmol) y MeOH (1 ml) se añadió NaOMe (11,6 ml, 5,82 mmol) en MeOH y la reacción se agitó a TA durante 3 d, a continuación se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (500:10) para proporcionar 0,630 g (90,9 %) de (*R*)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metoxietanol (**314**) que estaba contaminado con una pequeña cantidad del producto regioisomérico de apertura de anillo del epóxido.

etapas 4 y 5: la conversión de **314** (*S*)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metoxietanamina (**316**, 0,630 g, 2,65 mmol) se llevó a cabo de forma análoga a los procedimientos descritos en las etapas 4 y 5 del ejemplo 10.

etapa 6: la condensación de **316** y **272** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se usó **272** en lugar de **28** y se usó **316** en lugar de **22**. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:15 a 500:25) para proporcionar 0,085 g (45,3 %) de **I-79**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 486.

Ejemplo 50

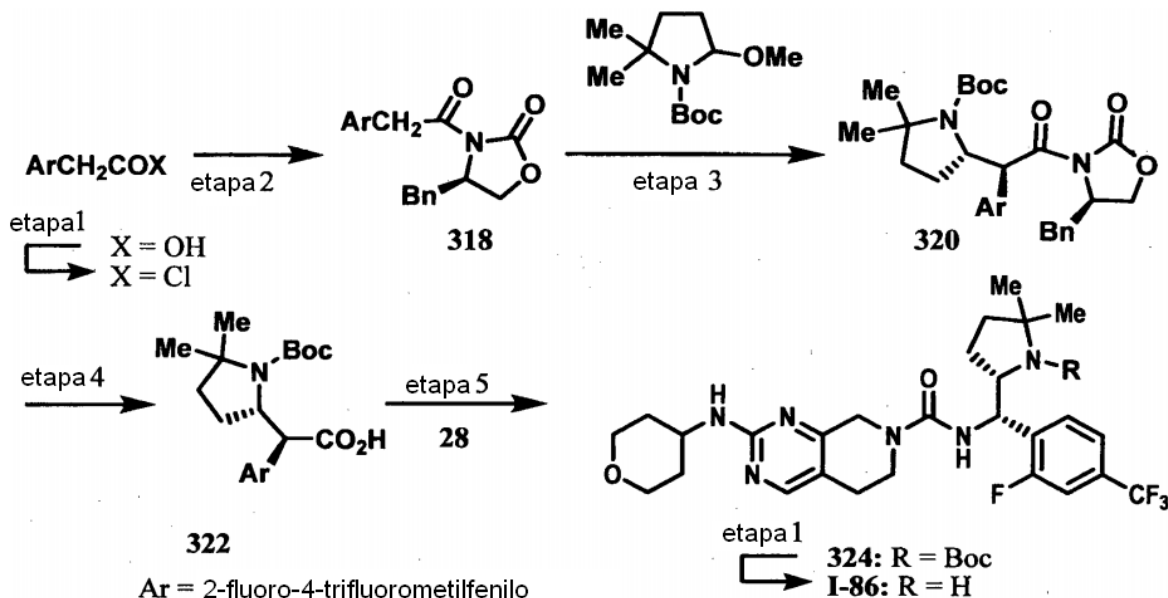
N-((*S*)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(metilamino)etil)-2-((*S*)-1-hidroxipropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida clorhidrato de (**I-80**)

etapa 1: a una solución de (*S*)-2-amino-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,220 g, 0,654 mmol) y DCM (5 ml) enfriada a 0 °C se añadieron secuencialmente TEA (0,365 ml, 2,62 mmol) y CDI (0,106 g, 0,654 mmol). La reacción se agitó durante 30 min y a continuación se añadió a una solución de **138** (0,160 g, 0,654 mmol), TEA (0,365 ml, 2,62 mmol) y DCM (5 ml) a TA y la solución resultante se agitó a TA durante 18 h. La solución se vertió en agua, y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:10 a 500:20) para proporcionar 0,100 g (26,8 %) de (*S*)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-((*S*)-1-hidroxi-propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (**318**).

etapa 2: a una solución de **318** (0,100 g, 0,175 mmol) y DCM (5 ml) a TA se añadió TFA (2 ml) y la reacción se agitó a TA durante 1 h y a continuación se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se disolvió a continuación en una cantidad mínima de DCM (con MeOH para ayudar a solubilizarse) y se añadió a una solución agitada de HCl 1 M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter y se secó para proporcionar 0,070 g (78,8 %) de **I-80**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 471.

Ejemplo 51

N-((S)-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-86)



etapa 1: a una solución de ácido 2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acético (5 g, 22,509 mmol, CASRN 209991-64-0) en DCM (112 ml, 22,509 mmol) se añadieron cloruro de oxalilo (2,94 ml, 33,8 mmol) y 3 gotas de DMF. La solución se agitó a TA durante una noche y se concentró hasta sequedad para proporcionar 5,2 g (88,2 %) de cloruro de 2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetilo.

etapa 2: a una solución agitada de (*R*)-4-benciloxazolidin-2-ona (4,0615 g, 22,921 mmol) y THF seco (100 ml) a -78 °C se añadió *n*-BuLi (15,0 ml, 24,012 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 25 min y a continuación una solución de cloruro de 2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetilo (5,2517 g, 21,829 mmol) en THF seco (50 ml) a -78 °C. Esta solución se agitó durante 90 min, a continuación se inactivó con H₂O y se diluyó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (5-20 % de EtOAc) para proporcionar 2,5 g (30,8 %) de (*R*)-4-bencil-3-(2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetil)oxazolidin-2-ona (**318**).

etapa 3: a una solución de **318** (12,35 g, 32,39 mmol) y DCM seco (300 ml) enfriada a -78 °C se añadió TiCl₄ (34,01 ml, 34,01 mmol). A la solución fría se añadió DIPEA (0,59 ml, 3,40 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 15 min y a continuación se añadió una solución de 5-metoxi-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (13,37 g, 58,3 mmol) en DCM (50 ml). La reacción se calentó a -10 °C (acetona/hielo) durante 2 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl y las fases se separaron, se secaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (5 %-10 %) para proporcionar 16,21 g (86,5 %) de (*S*)-5-((*S*)-2-((*R*)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**320**).

etapa 4: a una solución de LiOH-H₂O (0,3177 g, 7,570 mmol) en THF/agua (2:1, 240 ml) se añadió H₂O₂ al 30 % (0,91 ml, 9,46 mmol) y la solución se agitó a TA durante 10 min. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de **320** (2,19 g, 3,785 mmol) en THF (10 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, a continuación se calentó a TA y se agitó durante una noche. A continuación, la reacción se enfrió a 0 °C y se trató con Na₂SO₃ 1 M (10 ml) y se agitó durante 10 min, a continuación se calentó a TA y se agitó durante 10 min. La reacción se concentró y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase acuosa se acidificó con H₂SO₄ a un pH de aproximadamente 1-2 y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se concentraron y el producto en bruto se purificó por MPLC C18 preparativa (columna Analogix 200 g C 18) para proporcionar 1,321 g (83,2 %) de ácido (*S*)-2-((*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acético (**322**).

etapa 5: a una solución de **322** (0,341 g, 0,813 mmol) y benceno (8 ml) enfriada a 0 °C se añadió TEA (0,154 ml, 1,11 mmol) y difenilfosforil azida (0,239 ml, 1,11 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h y a continuación a la temperatura de reflujo durante 3 h. A continuación, la reacción se enfrió a TA y se añadió una solución de **28** (0,200 g, 0,739 mmol), TEA (0,154 ml, 1,11 mmol) y DMF (3 ml), y se agitó a TA durante 18 h. La reacción se vertió

en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con DCM/MeOH (500:10) para proporcionar 0,360 g (74,9 %) de (S)-5-((S)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)metil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**324**).

etapa 6: a una solución de **324** (0,380 g, 0,584 mmol) y DCM (5 ml) se añadió HCl 6 M en IPA (0,973 ml, 5,84 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h y a continuación se vertió en Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (500:40 a 500:50) para proporcionar 0,210 g (65,3 %) de **I-86**: MS m/z (APCI-pos) $M+1 = 551$.

Ejemplo 52

N-((1S,2R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-89)

etapa 1: a una solución agitada de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etanol (1,89 g, 9,97 mmol, CASRN 496856-52-1) en MeOH (18 ml) enfriada a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadieron secuencialmente TEA (4,17 ml, 29,9 mmol) y una solución de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,18 g, 9,97 mmol) en MeOH (2 ml). La reacción se mantuvo a TA durante una noche. La solución se concentró parcialmente, se diluyó hasta 50 ml con DCM y se lavó secuencialmente con HCl 2 N (2 x 50 ml) y NaHCO_3 sat. ac. (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se aislaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,55 g (85 %) de (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietilcarbamato de *terc*-butilo (**326**) en forma de un sólido de color blanco.

etapa 2: a una solución agitada de **326** (1,134 g, 3,914 mmol) y DCM (8 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfriada 0 °C se añadió NaHCO_3 (0,9864 g, 11,74 mmol) seguido de peryodinato de Dess-Martin (2,490 g, 5,871 mmol) ambos en forma de sólidos. Después de 3 h, la reacción se había completado en aproximadamente un 50 % por TLC. La reacción se calentó a TA durante 1 h, a continuación la reacción se diluyó con Et_2O (10 ml) y se vertió en NaHCO_3 sat. ac. enfriado en hielo (50 ml) que contenía bisulfito sódico (15 g). Después de agitar durante 15 min, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con NaHCO_3 sat. ac. (2 x 50 ml) y solución salina saturada (1 x 50 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,814 g (72 %) de (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo (**328**) en forma de una espuma de color amarillo.

etapa 3: a una solución agitada de **328** preparado recientemente (1,2 g, 4,171 mmol) en Et_2O (20 ml) enfriada a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota MeMgBr (2,781 ml, 8,342 mmol, solución 3 M en Et_2O) mediante una jeringa. La suspensión resultante se volvió viscosa a medida que transcurría la adición de Grignard y finalmente se volvió inagitable. Se añadió Et_2O (20 ml) para ayudar a la agitación y la reacción se calentó a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y después se vertió en una solución agitada de NH_4Cl sat. ac. (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (1 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x 100 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron hasta un aceite transparente. El producto en bruto se cargó sobre una columna de SiO_2 (Biotage 40M) y se eluyó con EtOAc /hexano (25/75). El material de mayor R_f fue aldehído residual. El material de menor R_f se aisló y se concentró para proporcionar 354 mg (28 %) de una mezcla 5:1 (**330**) de (1S,2S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxiopropilcarbamato de *terc*-butilo y (1S,2R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxiopropilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite transparente.

etapa 4: a una solución agitada de **330** (354 mg, 1,165 mmol) en THF (5,5 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido 4-nitrobenzoico (194,8 mg, 1,165 mmol) seguido de Ph_3P (305,7 mg, 1,165 mmol) y finalmente DIAD puro (225,7 μl , 1,165 mmol) gota a gota mediante una jeringa. Se detectó una reacción ligeramente exotérmica. Después de 1 h se añadieron otros 0,5 equiv. de ácido 4-nitrobenzoico, trifetilfosfina y DIAD como anteriormente y la reacción se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de SiO_2 (columna Biotage 40S) con una cantidad mínima de DCM y se eluyó con hexano/ EtOAc (9/1). Las fracciones que contenían el producto eluyeron rápidamente y fueron impuras. Las fracciones se mezclaron y se concentraron hasta un sólido de color amarillo. El producto en bruto se trituró con Et_2O con sonicación para proporcionar un polvo que se retiró por filtración y se aclaró con éter para proporcionar 300 mg (57 %) del diastereómero mayoritario, 4-nitrobenzoato de (1S,2R)-1-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)propan-2-ilo (**332**). El análisis por HPLC quiral muestra dos picos resueltos limpiamente para el material racémico y solamente uno para el material preparado aquí con un ee estimado > 95 %.

etapa 5: a una solución agitada de **332** (103 mg, 0,227 mmol) en DCM (2,2 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió TFA (1 ml). Después de 2 h la reacción se concentró hasta sequedad en un rotavapor y alto vacío. La supuesta sal de TFA en bruto se disolvió de nuevo en DCM (5 ml) y se agitó rápidamente con Na_2CO_3 acuoso al 10 % (5 ml). Después de 5 min se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 80 mg (100 %) de 4-nitrobenzoato de (1S,2R)-1-amino-1-(3-cloro-4-fluorofenil)propan-2-ilo (**334**) en

forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

etapa 6: a una solución agitada de **334** (80 mg, 0,227 mmol) en DCM (1,1 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadieron secuencialmente CDI puro (40,5 mg, 0,249 mmol) y DIPEA (79,0 µl, 0,454 mmol) pura mediante una jeringa. Después de 30 min, se añadió **72** (43,6 mg, 0,227 mmol) puro en forma de un sólido. Después de agitar durante una noche, LC/MS muestra un pico principal de LC y MS del producto deseado. La reacción se diluyó hasta 30 ml con DCM y se lavó con ácido cítrico al 10 % (2 x 30 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 116 mg (90 %) de 4-nitrobenzoato de (1*S*,2*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7-carboxamido)propan-2-ilo (**336**) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

etapa 7: a una solución agitada de **336** (116 mg, 0,203 mmol) en MeOH (2 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió K₂CO₃ (112 mg, 0,813 mmol) puro en forma de un sólido. Después de 30 min la reacción se diluyó hasta 30 ml con DCM y se lavó con H₂O (1 x 30 ml). La fase orgánica se aisló, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta un aceite de color amarillo que se cargó sobre una columna de SiO₂ (Biotage 12M) y eluyendo con EtOAc para proporcionar 46 mg (54 %) de **I-89** en forma de un sólido de color blanquecino.

N-((1*S*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxibutil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**I-91**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 3, se usó bromuro de etilmagnesio en lugar de bromuro de metilmagnesio: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,62 (d, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,64 (dd, 2H), 2,64 (dd, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,22 (d, 6H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 436,5.

Ejemplo 53

N-((*R*)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**I-92**)

etapa 1: a una solución agitada de ácido 2-amino-3,3,3-trifluoropropanoico (250 mg, 1,75 mmol, CASRN 17463-43-3) en dioxano (9 ml) y Na₂CO₃ 1 M (9 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió Boc₂O (381 mg, 1,75 mmol) puro en forma de un sólido. Después de 2 h la mezcla de tipo gel se concentró parcialmente en un rotavapor y a continuación se diluyó con EtOAc (30 ml) y 30 ml de HCl 2 N (pH < 3). La mezcla se agitó brevemente y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (1 x 30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 294 mg (69 %) de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3,3-trifluoropropanoico (**338**) en forma de un aceite transparente que se usó sin purificación adicional.

etapa 2: a una solución agitada de **338** (294 mg, 1,209 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadieron secuencialmente NMM (159,5 ml, 1,451 mmol) pura mediante una jeringa y cloroformiato de etilo (138,7 µl, 1,451 mmol) puro mediante una jeringa. Después de 45 min la suspensión resultante se filtró a través de papel de filtro GF/F con THF y el filtrado se aisló y se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de NaBH₄ (45,74 mg, 1,209 mmol) en H₂O (2 ml) y el baño de refrigeración se retiró. Después de aproximadamente 15 min, la reacción se concentró y el residuo se resuspendió en Et₂O (30 ml) y H₂O (30 ml) con agitación. Después de agitar durante 5 min las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada (1 x 30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 240 mg (86 %) de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**340**) en forma de un sólido de color blanco.

etapa 3: a una solución agitada de **340** (240 mg, 1,047 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió imidazol sólido (71,29 mg, 1,047 mmol) seguido de *tert*-butilclorodifenilsilano (272,3 µl, 1,047 mmol) puro mediante una jeringa. Después de 4 h la reacción se diluyó hasta 30 ml con DCM y se lavó HCl 2 N (2 x 30 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (2 x 30 ml). La fase orgánica se aisló, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 460 mg (94 %) de 3-(*tert*-butildifenilsililoxi)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (**342**).

etapa 4: a una solución agitada de **342** (229 mg, 0,490 mmol) en DCM (3,3 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió TFA (1,6 ml) puro mediante una pipeta. Después de 1 h, la reacción se concentró en un rotavapor a alto vacío y a continuación se redisolvió en una mezcla de DCM (30 ml) y Na₂CO₃ 1 M (30 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (1 x 20 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 180 mg (100 %) de 3-(*tert*-butildifenilsililoxi)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en forma de un aceite de color amarillo (**344**).

etapa 5: a una solución agitada de **344** (180 mg, 0,490 mmol) en THF (1,5 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió (1*H*-pirazol-1-il)metilendicarbamato de bencilo sólido (186 mg, 0,490 mmol). Después de agitar durante una noche la mezcla de reacción se diluyó hasta 30 ml con DCM y se lavó con HCl 2 N (2 x 30 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta una espuma de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (columna Biotage 25S) eluyendo con hexano/EtOAc (4/1) para proporcionar 210 mg (63 %) de (Z)-11,11-dimetil-3-oxo-1,10,10-trifenil-7-(trifluorometil)-2,9-dioxa-4,6-diaza-10-

siladodecan-5-ilidencarbamato de bencilo (**346**) en forma de un aceite transparente.

etapa 6: a una solución agitada de **346** (210 mg, 0,310 mmol) en EtOH al 95 %/THF (5 ml, 1:1) se añadió catalizador de Pearlman (21,8 mg, 0,0310 mmol). La suspensión se sometió tres veces a un ciclo de vacío/purgado con hidrógeno gaseoso y a continuación se mantuvo a una presión de 1 atmósfera de hidrógeno durante una noche. A continuación, la mezcla se filtró a través de papel de filtro GF/F con etanol al 95 % y el filtrado se concentró para proporcionar 127 mg (100 %) de 1-(3-(*tert*-butildifenilsililo)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)guanidina (**348**) en forma de un sólido de color blanco.

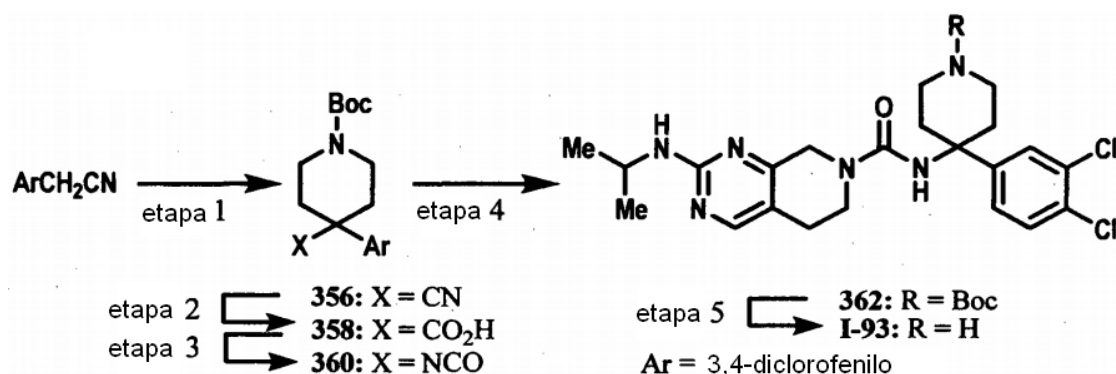
etapa 7: a una solución agitada de **348** (1,37 g, 3,35 mmol) en EtOH absoluto (10 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió **21** sólido (0,851 g, 3,35 mmol) puro en forma de un sólido. La reacción se cerró herméticamente en un vial de reacción tapado, se calentó a 80 °C y se agitó durante 60 h. La reacción se enfrió a TA y se concentró en un rotavapor a alto vacío para proporcionar una espuma de color amarillo. El producto en bruto se cargó sobre una columna de SiO₂ (Biotage 40M) equilibrada previamente con EtOAc/hexanos (3/7) y se eluyó. Después de eluir la primera mancha positiva de ninhidrina, el eluyente se cambió a EtOAc/hexanos (1/1) y se eluyó el segundo positivo de ninhidrina. Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y se concentraron por separado para proporcionar espumas de color amarillo pálido. La mancha positiva de ninhidrina de mayor R_f corresponde al producto protegido con TBDPS y proporcionó 150 mg (8 %) de 2-(3-(*tert*-butildifenilsililo)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (**350**) y 250 mg (21 %) de 2-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (**352**).

etapa 8: a una solución agitada de **352** (53 mg, 0,15 mmol) en DCM (750 µl) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió TFA (750 µl). La solución se agitó durante 2 h y a continuación se concentró en un rotavapor a alto vacío. El residuo se disolvió de nuevo en DCM (10 ml) y se agitó rápidamente con Na₂CO₃ 1 M (10 ml) durante 5 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 29 mg (76 %) de 3,3,3-trifluoro-2-(5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)propan-1-ol (**354**) en forma de una espuma de color amarillo.

etapa 9: a una solución agitada de **185** (21,0 mg, 0,111 mmol) en DCM (1 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadieron secuencialmente DIPEA (38,5 ml, 0,221 mmol) pura mediante una jeringa seguido de CDI (17,9 mg, 0,111 mmol) puro en forma de un sólido. Después de agitar durante 30 min, la solución se añadió mediante una pipeta a un matraz que contenía **354** sólido (29 mg, 0,111 mmol). La reacción se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se diluyó hasta 30 ml con DCM y se lavó secuencialmente con HCl 2 N (2 x 30 ml), con HCl 2 N y NaHCO₃ sat. ac. (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron hasta una espuma de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (Biotage 12S) eluyendo con EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y se concentraron para proporcionar 10 mg (19 %) de **I-92** en forma de un residuo de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 5,57 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,69 (dd, 2H), 1,48 (d, 6H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 478,5.

Ejemplo 54

N-(4-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-il)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-93**)



etapa 1: a una solución agitada de 2-(3,4-diclorofenil)acetonitrilo (3,50 g, 18,8 mmol, CASRN 3218-49-3) y 15-corona-5 (0,414 g, 1,88 mmol) en DMF (75 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió NaH (1,88 g, 47,0 mmol, dispersión en aceite mineral al 60 %) en 2 porciones. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó 35 min a continuación se enfrió nuevamente a 0 °C. Se añadió NaI (2,82 g, 18,8 mmol) seguido de una solución de *bis*-(2-cloroetil)carbamato de *tert*-butilo preparado recientemente (4,56 g, 18,8 mmol) en DMF (10 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió a

continuación en solución sat. de NH_4Cl enfriada con hielo (250 ml) con agitación y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se cargó sobre una columna de SiO_2 (Biotage 40L) y se eluyó con hexanos/EtOAc (6/1) para proporcionar 4,54 g (68 %) de 4-ciano-4-(3,4-diclorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**356**) en forma de un sólido de color blanquecino.

etapa 2: una solución de **356** (4,54 g, 12,78 mmol) y HCl concentrado (106,5 ml, 1278 mmol) se calentó a reflujo y se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a TA, se transfirió a un embudo de decantación, y se lavó con Et_2O (1 x 200 ml). La fase acuosa se concentró en un rotavapor a alto vacío. Los sólidos resultantes se disolvieron en NaOH al 10 % (20,45 g, 51,12 mmol). A la solución se añadió dioxano (30 ml) seguido de Boc_2O (2,929 g, 13,42 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con H_2O (100 ml) y se lavó con éter (1 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó con KHSO_4 sólido y a continuación se extrajo con DCM (200 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron y se secaron a alto vacío para proporcionar 1,98 g (41 %) de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)piperidina-4-carboxílico (**358**) en forma de una espuma de color blanco.

etapa 3: a una solución agitada de **358** (187 mg, 0,4997 mmol) en DMF (1,5 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió TEA (167,1 μl , 1,199 mmol) pura mediante una jeringa seguido de DPPA (129,6 μl , 0,5996 mmol) pura mediante una jeringa. La solución se agitó durante 2 h a TA y a continuación se calentó a 60 °C. Después de 3 h a 60 °C, la reacción se enfrió a TA y se diluyó hasta 30 ml con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H_2O (3 x 30 ml) y solución salina saturada (1 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar 170 mg (91 %) de 4-(3,4-diclorofenil)-4-isocianatopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**360**) en forma de un aceite transparente.

etapa 4: a una solución agitada de **360** (133 mg, 0,358 mmol) en THF (1,8 ml) a TA en un vial de reacción tapado se añadió DIPEA (125 μl , 0,716 mmol) seguido de 72 sólido (81,9 mg, 0,358 mmol). La reacción era inicialmente una suspensión pero se volvió una solución de color pardo tras aproximadamente 30 min. Después de agitar durante una noche la reacción se diluyó hasta 30 ml con EtOAc y se lavó secuencialmente con solución de ácido cítrico al 10 % (2 x 30 ml), NaHCO_3 ac. sat. (2 x 30 ml) y solución salina saturada (1 x 30 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró hasta un aceite transparente. El producto en bruto se cargó sobre una columna de SiO_2 (Biotage 12M) y se eluyó con EtOAc/hexano (3/2) para proporcionar 102 mg (50 %) de 4-(3,4-diclorofenil)-4-(2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**362**) en forma de una espuma de color amarillo.

etapa 5: a una solución agitada de **362** (102 mg, 0,1810 mmol) en DCM (1,8 ml) a TA en un matraz tapado se añadió MeOH (180 μl) seguido de solución 4 M de HCl en dioxano (452,5 μl , 1,810 mmol). Después de 2 h la reacción se diluyó con Et_2O (5 ml) para producir un precipitado grueso de color amarillo. El sólido se retiró por filtración y se lavó con cantidades generosas de éter para proporcionar 80 mg (80 %) de **I-93** en forma de un sólido de color amarillo pálido que se secó a alto vacío: MS m/z (APCI-pos) $\text{M}+1 = 463,4$.

Ejemplo 55

(*R*)-N-(3-ciano-1-(3,4-diclorofenil)propil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-103**)

etapa 1: a una solución agitada de **174** (1,327 g, 4,144 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se añadieron TEA (0,6931 ml, 4,973 mmol) y MsCl (0,3528 ml, 4,559 mmol) y la solución se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución diluida de HCl, NaHCO_3 ac. sat., y solución salina saturada, se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar 1,51 gramos (91 %) de metanosulfonato de (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3,4-diclorofenil)propilo (**364**). El producto puede contener cierta cantidad del cloruro correspondiente.

etapa 2: a una solución agitada de **364** (750 mg, 1,88 mmol) en THF (25 ml) y acetona (5 ml) a TA se añadió NaI (1411 mg, 9,41 mmol) y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución salina saturada, se secó (MgSO_4), y se concentró para proporcionar 810 mg (100 %) de (*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-yodopropilcarbamato de *tert*-butilo (**366**).

etapa 3: a una solución agitada de **366** (810 mg, 1,88 mmol) en DMSO (4 ml) a TA se añadió NaCN (102 mg, 2,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución salina saturada, se secó (MgSO_4), y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con un 20 % de EtOAc/hexanos para proporcionar 534 mg (86 %) de (*R*)-3-ciano-1-(3,4-diclorofenil)propilcarbamato de *tert*-butilo (**368**).

etapa 4: a una solución agitada de **368** (534 mg, 1,62 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HCl 4 M (811 μl , 3,24 mmol) en dioxano y la agitación se continuó durante 12 h. La mezcla se diluyó con éter, se filtró y se secó para proporcionar 225 mg (52 %) de clorhidrato de (*R*)-4-amino-4-(3,4-diclorofenil)butanonitrilo (**370**) en forma de un sólido de color blanco.

etapa 5: la condensación de **370** y **28** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **22** con **370**. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (Biotage SP4 C18) eluyendo un gradiente de MeCN/H₂O (5 a 95 % de MeCN) para proporcionar 49 mg (46 %) de **I-103** en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,00 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,97-4,05 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,02 (d a, 2H), 1,53 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 489,1.

(*R*)-N-(3-Ciano-1-(3,4-diclorofenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-104**) se preparó de forma análoga excepto por que se usó **72** en lugar de **28**. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (Biotage SP4 C18) eluyendo un gradiente de MeCN/H₂O (5 a 95 % de MeCN) para proporcionar 72 mg (61 %) de **I-104** en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,66 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,22 (d, 6H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 447,1.

Ejemplo 56

(*R*)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-3-(metilsulfonil)propil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-105**)

etapa 1: una solución de **366** (810 mg, 1,88 mmol) y metanotiolato sódico (158 mg, 2,26 mmol) en DMSO (4 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución salina saturada, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para proporcionar 395 mg (60 %) de (*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-(metiltio)propilcarbamato de *tert*-butilo (**372**).

etapa 2: a una solución agitada de **372** (660 mg, 1,88 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió MCPBA (1393 mg, 5,65 mmol) y la agitación se continuó a TA durante 24 h. Se añadió una solución diluida de NaOH y la mezcla se extrajo dos veces con DCM, se lavó con solución salina saturada, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un 10 % de EtOAc/hexano para proporcionar 609 mg (84 %) de (*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-(metilsulfonil)propilcarbamato de *tert*-butilo (**374**) en forma de un sólido de color blanco.

etapa 3: a una solución agitada de **374** (395 mg, 1,03 mmol) en DCM (5 ml) se añadió a HCl 4 M en dioxano (1,03 ml, 4,13 mmol) y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla se diluyó con éter, se filtró, se secó y se concentró para proporcionar 248 mg (75 %) de clorhidrato de (*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-(metilsulfonil)propan-1-amina (**376**) en forma de un sólido de color blanco.

etapa 4: la condensación de **376** y **28** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **22** con **376**. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (Biotage SP4 C18) eluyendo un gradiente de MeCN/H₂O (5-95 % de MeCN) para proporcionar **I-105** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,17 (dd, 1H), 5,44 (d, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,97-4,05 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,01 (d a, 2H), 1,53 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 542,1.

(*R*)-N-(1-(3,4-Diclorofenil)-3-(metilsulfonil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-106**) se preparó de forma análoga excepto por que se usó **72** en lugar de **28**. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (Biotage SP4 C18) eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (5 a 95 % de MeCN) para proporcionar 52 mg (60 %) de **I-106** en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,23 (d, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 500,1.

Ejemplo 57

N-(1-(1H-indol-6-il)etil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-107**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **22** con 1-(1H-indol-6-il)etanamina (30,8 mg, 0,192 mmol, Sphinx Scientific). La mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/EtOAc (0 a 1 % de MeOH). El sólido recuperado se purificó nuevamente por cromatografía en columna en fase inversa (Biotage SP4 C18) eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (5 a 95 % de MeCN) para proporcionar 36 mg (44 %) de **I-107** en forma de un sólido de color rosa: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,94-4,04 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,00 (d a, 2H), 1,58 (d, 3H), 1,51 (m, 2H); m/z (APCI-pos) M+1 = 421,1.

Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral para proporcionar (*R*)-N-(1-(1H-indol-6-il)etil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida y (*S*)-N-(1-(1H-indol-6-il)etil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida.

Ejemplo 58

(R)-N-(3-ciano-1-(4-difluorometoxi)fenil)propil)-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-108)

5 etapa 1: a una solución agitada de 4-(difluorometoxi)benzaldehído (10 g, 58 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (13 g, 105 mmol) en THF (50 ml) se añadió $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (43 ml, 209 mmol) y la reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se vertió en solución salina saturada (400 ml) y se agitó durante 10 min, se filtró, y los sólidos filtrados se aclararon con una cantidad adicional de THF/EtOAc. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con una cantidad adicional de EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (MgSO_4), y se concentraron. El residuo se cargó en seco y se hizo pasar a través de un lecho de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (10 a 15 % de EtOAc) para proporcionar 16 g (100 %) de (S,E)-N-(4-(difluorometoxi)benziliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**378**) en forma de un líquido de color amarillo pálido.

15 etapa 2: a una solución agitada de diisopropilamina (16,70 ml, 119,1 mmol) en THF (80 ml) a 0 °C se añadió gota a gota n-butilitio 2,5 M (48,82 ml, 122,0 mmol) y la agitación se continuó durante 15 min. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota acetato de metilo (9,219 ml, 116,2 mmol) y la agitación se continuó durante 30 min. Se introdujo gota a gota una solución de $\text{Ti}(\text{O-iPr})_3\text{Cl}$ (58,30 ml, 244,1 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C y la agitación se continuó durante 45 min. A continuación se añadió gota a gota una solución de **378** (16 g, 58,12 mmol) en THF (20 ml) y la agitación se continuó durante 3 h. La reacción se interrumpió a -78 °C mediante la adición gota a gota de NH_4Cl sat. ac. y se calentó a TA. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, se lavó con solución salina saturada, se secó (MgSO_4), y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (20 a 60 % de EtOAc) para proporcionar 8,67 g (43 %) de (R)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propanoato de metilo (**380**) en forma de un sólido de color blanco de bajo punto de fusión junto con 9,67 g de material impuro.

25 etapa 3: a una solución agitada de **380** (8,98 g, 25,7 mmol) en MeOH (60 ml) y DCM (30 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (12,9 ml, 51,4 mmol) y la agitación se continuó durante 60 min a TA. Se retiró el HCl con una corriente de N_2 seco y se retiró la mayoría del disolvente en un evaporador rotatorio. Se añadió éter al residuo y el sólido de color blanco precipitado se filtró para proporcionar 7,23 g (100 %) de clorhidrato de (R)-3-amino-3-(4-(difluorometoxi)fenil)propanoato de metilo (**382**) que tenía aproximadamente un 95 % de ee por HPLC quiral.

30 etapa 4: a una mezcla agitada de **382** (7,2 g, 25,6 mmol) en DCM (50 ml) a TA se añadieron Boc_2O (5,86 g, 26,8 mmol) y TEA (3,92 ml, 28,1 mmol) y la agitación se continuó durante 6 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (10 a 30 % de EtOAc) para proporcionar 9 g (100 %) de (R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)propanoato de metilo (**384**) que contenía una pequeña cantidad de disolvente.

40 etapa 5: a una mezcla agitada de **384** (7,1 g, 20,6 mmol) en THF (150 ml) a -78 °C se añadió gota a gota LiAlH_4 1 M (30,8 ml, 30,8 mmol) y la agitación se continuó durante de 3 a 4 h. La mezcla se diluyó con THF, se inactivó mediante la adición en porciones de decahidrato de Na_2SO_4 y se filtró. Los sólidos se aclararon con una cantidad adicional de THF, y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con un 50 % de EtOAc/hexano para proporcionar 3,58 g (55 %) de (R)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato de *tert*-butilo (**386**) en forma de un líquido transparente viscoso que tenía aproximadamente un 95 % de ee por HPLC quiral.

50 etapa 6: a una solución agitada de **386** (550 mg, 1,73 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadieron TEA (290 μl , 2,08 mmol) y MeSO_2Cl (148 ml, 1,91 mmol) y la agitación se continuó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua, solución diluida de HCl, NaHCO_3 ac. sat. y solución salina saturada, se secó (MgSO_4), y se concentró para proporcionar 685 mg (100 %) de metanosulfonato de (R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)propilo (**388**) que contenía cierta cantidad del cloruro correspondiente.

55 etapa 7: a una solución agitada de **388** en DMSO (5 ml) se añadieron NaCN (92,0 mg, 1,88 mmol) y NaI (25,6 mg, 0,171 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con H_2O (100 ml), se agitó durante 30 min y se filtró para proporcionar un sólido de color castaño. El sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (0 a 25 % de EtOAc) para proporcionar 261 mg (47 %) de (R)-3-ciano-1-(4-(difluorometoxi)fenil)propilcarbamato de *tert*-butilo (**390**) en forma de un sólido de color blanco.

60 etapa 8: a una solución agitada de **390** en DCM (5 ml) se añadió solución 4 M de HCl en dioxano (400 μl , 1,60 mmol) y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla se concentró y se trituroó con éter para proporcionar 204 mg (87 %) de clorhidrato de (R)-4-amino-4-(4-(difluorometoxi)fenil)butanonitrilo (**292**) para proporcionar un sólido de color blanco.

65 etapa 9: la condensación de **292** y **28** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se reemplazó **22** con **292**. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa

(Biotage SP4 C18) eluyendo un gradiente de MeCN/H₂O (5-95 % de MeCN) para proporcionar 67 mg (60 %) de **I-108** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,51 (t, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,94-4,04 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,00 (d a, 2H), 1,58 (d, 3H), 1,51 (m, 2H); m/z (APCI-pos) M+1 = 487,2.

Ejemplo 59

(2-Trifluorometil-pirimidin-5-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico (I-109)

(S)-2-(1-Hidroxipropan-2-ilamino)-N-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-109**) se preparó por condensación de **138** y ((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amina (CASRN 608515-92-0) de acuerdo con el procedimiento en ejemplo 17; MS m/z (APCI-pos) M+1 = 412,2.

Ejemplo 60

N-(3-amino-1-(3,4-diclorofenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-110)

etapa 1: a una solución de 3-(3,4-diclorofenil)-3-oxopropanonitrilo (5,16 g, 24,1 mmol, CASRN 4640-68-0) en EtOH (115 ml) se añadió lentamente NaBH₄ (0,912 g, 24,1 mmol) durante 30 min. La reacción se agitó a TA durante 3 h, se concentró hasta un sólido y se repartió entre NH₄Cl ac. y EtOAc. Las fases se separaron y el extracto orgánico se lavó con solución salina saturada, se secó, se filtró y se concentró. El 3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropanonitrilo en bruto se recogió en THF (90 ml), se enfrió en un baño a 0 °C y se añadió BH₃-THF (1 M, 75,5 ml) durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó con H₂O. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en DCM y a continuación se añadió HCl 1 M/dioxano. La solución se diluyó con Et₂O y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con Et₂O, y se secó a alto vacío para proporcionar 4,41 g (72 %) de clorhidrato de 3-amino-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-ol (**294**) en forma de un sólido: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

etapa 2: a una solución de **294** (4,41 g, 17,2 mmol) en dioxano (40 ml) y NaOH 5 N (8,59 ml) a 0 °C se añadió gota a gota mediante un embudo de adición una solución de Boc₂O (5,63 g, 25,8 mmol) en dioxano (40 ml). La reacción se agitó a TA durante 4 h y a continuación se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO₃ y a continuación tres veces con solución salina saturada, se secó, se filtró y se concentró hasta un vidrio transparente. El producto en bruto se disolvió en THF (100 ml) y se añadieron isoindolina-1,3-diona (2,78 g, 18,9 mmol) y PPh₃ (7,17 g, 25,8 mmol) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. A la solución se añadió gota a gota DEAD (4,49 ml, 25,8 mmol), y la reacción se calentó a TA con agitación durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexano/EtOAc (4:1) para proporcionar 4,71 g (61 %) de 3-(3,4-diclorofenil)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propilcarbamato de *tert*-butilo (**296**) en forma de un vidrio incoloro: LRMS (APCI pos) m/e = 348,9 (M-Boc).

etapa 3: a una solución de **296** (4,71 g, 10,5 mmol) en MeOH se añadió hidrazina (0,336 g, 10,5 mmol) y la reacción se agitó a TA durante una noche. La suspensión espesa de color blanco se recogió en MeOH caliente, se sonicó, se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar 2,98 g (89 %) de 3-amino-3-(3,4-diclorofenil)propilcarbamato de *tert*-butilo (**298**) en forma de una espuma de color amarillo pálido: LRMS (APCI pos) m/e = 319,0 (M+H).

etapa 4: a una solución de **298** (35 mg, 0,11 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIPEA (0,032 ml, 0,18 mmol) seguido de CDI (15 mg, 0,091 mmol) y la mezcla se agitó 30 min. A la solución resultante se añadió **72** (21 mg, 0,091 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 5 h. La reacción se diluyó con H₂O (15 ml), se extrajo con DCM (2 x 15 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con MeOH/DCM (5:95) para proporcionar 29 mg (59 %) de 3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)propilcarbamato de *tert*-butilo (**300**) en forma de un sólido de color amarillo pálido: LRMS (APCI pos) m/e = 537,1 (M+H).

etapa 5: a una solución de **300** (29 mg, 0,0540 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1 ml, 13,0 mmol). La reacción se agitó a TA 30 min, se concentró, y se repartió entre DCM (15 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una placa de TLC preparativa sobre SiO₂ (0,5 mm) y se reveló con MeOH/DCM/NH₄OH (9/90/1) para proporcionar 11 mg (47 %) de **I-110** en forma de un vidrio incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,89 (s a, 2H), 2,64 (t, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,21 (d, 6H); LRMS (APCI pos) m/e = 437,1 (M+H).

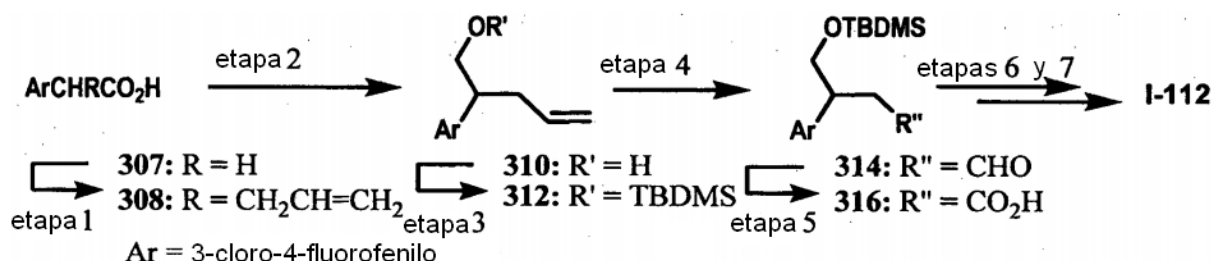
Ejemplo 61

N-((1H-indol-2-il)metil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-114)

- 5 A una solución de clorhidrato de (1H-indol-2-il)metanamina (50 mg, 0,27 mmol, CASRN 21109-25-1) y DCM (2,5 ml) a TA se añadieron secuencialmente TEA (50 µl, 0,36 mmol) y CDI (44 mg, 0,27 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 30 min. Esta solución se añadió a una solución de **28** (55 mg, 0,229 mmol) y TEA (95,7 µl, 0,687 mmol) en DCM (5 ml) y la solución combinada se agitó durante una noche. Esta solución se cargó directamente en una columna de cromatografía sobre SiO₂ y se eluyó con un gradiente de hexano/EtOAc (0 a 10 % de EtOAc) para proporcionar 57 mg (61,1 %) de **I-114**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 6,31-6,32 (m, 1H), 4,99-5,03 (m, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,50 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,34 (s, 2H), 3,94-4,04 (m, 3H), 3,65-3,69 (m, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 2,66-2,71 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 2H); MS (APCI-pos) M+1 = 407,4.

15 Ejemplo 62

3-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)butan-1-ona (I-112)



- 20 etapa 1: a una solución de ácido 2-(3-cloro-4-fluorofenil)acético (1 g, 5,303 mmol) en THF (40 ml) enfriada en un baño a -10 °C se añadió lentamente una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (11,67 ml, 11,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 min, a continuación se añadió gota a gota bromuro de alilo (1,147 ml, 13,26 mmol) y la reacción se agitó a TA 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre con HCl 0,5 M (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl sat. ac. (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 1,28 g (105 %) de ácido 2-(3-cloro-4-fluorofenil)pent-4-enoico (**308**) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 3,62 (t, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,50 (m, 1H).

- 30 etapa 2: a una solución de **308** (1,165 g, 5,095 mmol) en THF (40 ml) se añadió LiAlH₄ 1 M en THF (10,19 ml, 10,19 mmol) y la reacción se agitó en atmósfera de N₂ a TA 1 h. La reacción se interrumpió con H₂O (0,4 ml), NaOH 1 M (0,4 ml) y a continuación H₂O (1,2 ml), se filtró, se aclaró con THF, y se concentró para proporcionar 642 mg (59 %) de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)pent-4-en-1-ol (**310**) en forma de un aceite de color amarillo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 5,03 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,33 (m, 1H).

- 40 etapa 3: a una solución de **310** (642 mg, 2,99 mmol) y DIPEA (0,781 ml, 4,49 mmol) en DCM (25 ml) enfriada a 0 °C se añadieron TBDMSCl (473 mg, 3,14 mmol) y DMAP (37 mg, 0,30 mmol). Después de 6 h a TA, la reacción se diluyó con H₂O (50 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexanos para proporcionar 514 mg (52 %) de *tert*-butil(2-(3-cloro-4-fluorofenil)pent-4-eniloxi)dimetilsilano en forma de un aceite incoloro (**312**): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 3,67 (d, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), -0,05 (d, 2H).

- 50 etapa 4: a una solución de **312** (400 mg, 1,22 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se añadió OsO₄ (0,762 ml, 0,0608 mmol, 2,5 % en *tert*-BuOH). La reacción se agitó 10 min, a continuación se añadió NaIO₄ (650 mg, 3,04 mmol) y la reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE y se aclaró con THF. El filtrado se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl sat. ac. (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con un 20 % de EtOAc/hexano para proporcionar 302 mg (75 %) de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)butanal (**314**) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,74 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

55

etapa 5: a una solución de **314** (302 mg, 0,913 mmol) en *tert*-BuOH (20 ml) y H₂O (5 ml) se añadió solución 2 M de 2-metil-2-buten-1-ol en THF (4,56 ml, 9,13 mmol) y a continuación NaH₂PO₄ (1,204 g, 10,0 mmol). La reacción se agitó 5 min, a continuación se añadió NaClO₂ (495 mg, 5,48 mmol) y la reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y HCl 0,5 M (30 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl sat. ac. (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un 10 % de EtOAc/hexano para proporcionar 270 mg (85 %) de ácido 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)butanoico (**316**) en forma de un sólido cristalino de color gris: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (dd, *J* = 2,3, 7,1 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 3,74 (m, 1 H), 3,61 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), -0,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 6H); MS LRMS (APCI neg) *m/e* = 345,1 (M-H).

etapa 6: a una solución de **316** (30 mg, 0,086 mmol) en MeCN (3 ml) se añadieron secuencialmente **72** (15 mg, 0,079 mmol), NMM (0,026 ml, 0,24 mmol) y HATU (36 mg, 0,094 mmol). La reacción se agitó a TA 1 h. La reacción se diluyó con DCM (15 ml) y H₂O (15 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un 5 % de MeOH/DCM para proporcionar 44 mg (105 %) de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)butan-1-ona (**318**) en forma de un residuo incoloro: LRMS (APCI pos) *m/e* = 521,2 (M+H).

etapa 7: a una solución de **318** (36 mg, 0,069 mmol) en THF (1 ml) se añadió hidrato de TBAF (25 mg, 0,090 mmol) y la reacción se agitó a TA 1 h. La reacción se repartió entre DCM (10 ml) y H₂O (10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una placa de TLC preparativa sobre SiO₂ (placa de 0,5 mm) y se reveló con un 10 % de MeOH/DCM para proporcionar 19 mg (68 %) **I-112** en forma de una goma incolora: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,66 (t, 3H), 3,43 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,22 (t, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -118,4; LRMS (APCI pos) *m/e* = 407,0 (M+H).

Ejemplo 63

(S)-3-(4-clorofenil)-1-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-4-(metilamino)butan-1-ona (I-113)

etapa 1: la condensación de ácido (S)-4-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)-3-(4-clorofenil)butanoico (**320**, CAS-RN 78215-13-1) y **72** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 62 excepto por que se sustituyó **320** por **316** para proporcionar 28 mg (89 %) de (S)-2-(4-clorofenil)-4-(2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-4-oxobutil(metil)carbamato de *tert*-butilo (**322**) en forma de un residuo de color amarillo pálido: LRMS (APCI, pos) *m/e* = 502,2 (M+H).

etapa 2: a una solución de **322** (28 mg, 0,056 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (0,6 ml, 2,4 mmol) y la reacción se agitó a TA 4 h. La reacción se diluyó con DCM (25 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (25 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con un 10 % de MeOH/DCM (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una placa de TLC preparativa sobre SiO₂ (0,5 mm) y se reveló con MeOH/DCM/NH₄OH (9/90/1) para proporcionar 6 mg (25 %) de **I-113** en forma de un residuo de color amarillo pálido: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 0,6H), 8,02 (s, 0,4H), 7,15-7,30 (m, 4H), 4,80 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,79-2,92 (m, 3H), 2,51-2,73 (m, 3H), 2,42 (s, 1,2H), 2,39 (s, 2,8H), 1,87 (s a, 2H), 1,22 (m, 6H); LRMS (M+H) (APCI pos) *m/e* = 402,1.

Ejemplo 64

(R)-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2-isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-154)

etapa 1: a una suspensión de ácido (R)-3-amino-3-(4-clorofenil)propanoico (710 mg, 3,56 mmol, CASRN 131690-61-4) en THF (30 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C se añadió lentamente LiAlH₄ 1 M en Et₂O (5,33 ml, 5,33 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 90 min. La reacción se interrumpió con H₂O (0,2 ml), NaOH al 15 % (0,2 ml) y a continuación H₂O (0,6 ml) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla se filtró, se aclaró con THF, y se concentró para proporcionar 593 mg (90 %) de (R)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (**324**) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 4,25 (t, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (s a, 2H); LRMS (APCI, pos) *m/e* = 185,9 (M+H).

etapa 2: la sililación de **324** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 62 por sustitución de **324** (243 mg, 1,31 mmol) con **310** para proporcionar 383 mg (98 %) de (R)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-clorofenil)propan-1-amina (**328**) en forma de un aceite incoloro: LRMS (APCI pos) *m/e* = 300,0 (M+H).

etapa 3: la condensación de ácido (S)-4-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)-3-(4-clorofenil)butanoico (**328**) y **72** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 62 excepto por que se sustituyó **328** con **316** para proporcionar 90 mg (87 %) de (R)-N-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-clorofenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**324**) en forma de un aceite viscoso de color amarillo: LRMS (APCI pos) m/e = 518,6 (M+H).

etapa 4: la desililación de **324** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 62 para proporcionar 32 mg (46 %) de **I-154** en forma de un vidrio de color amarillo: LRMS (APCI pos) m/e = 404,3 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 5,47 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,59-3,75 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,22 (d, 6H).

N-(1(3,4-Diclorofenil)-3-hidroxipropil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-115**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 1, se reemplazó ácido (R)-3-amino-3-(4-clorofenil)propanoico con ácido 3-amino-3-(3,4-diclorofenil)propanoico para proporcionar **I-115** en forma de una espuma de color amarillo pálido: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,60-3,76 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,23 (d, 6H); LRMS (APCI pos) m/e = 438,4 (M+H).

Ejemplo 65

(R)-N-(3-amino-1-(4-clorofenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-116**)

etapa 1: (R)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamato de *terc*-butilo (**326**) se preparó a partir de (R)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (isómero (S) CASRN 886061-26-3) de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 60. El producto fue un jarabe incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); LRMS (APCI pos) m/e = 185,9 (fragmento M-Boc).

etapa 2: a una solución de **326** (861 mg, 3,013 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C se añadieron PPh₃ (1,185 g, 4,519 mmol) y a continuación DIAD (0,5836 ml, 3,013 mmol) y la solución se agitó durante 15 min y a continuación se añadió difenilfosforil azida (0,974 ml, 4,519 mmol). Después de 22 h a TA la reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. ac. (50 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl sat. ac. (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexanos para proporcionar 720 mg (77 %) de (R)-3-azido-1-(4-clorofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo (**328**) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

etapa 3: a una solución de **328** (620 mg, 1,99 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (5 ml, 64,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min, se concentró, se repartió entre DCM (15 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (15 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con un 10 % de MeOH/DCM (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 414 mg de un aceite en bruto de color amarillo pálido. Una porción del aceite en bruto (314 mg) se purificó por cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con un 5 % de MeOH/DCM, para proporcionar 137 mg (33 %) de (R)-3-azido-1-(4-clorofenil)propan-1-amina (**330**) en forma de un aceite de color canela: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,04 (t, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,55 (s, 2H); LRMS (APCI pos) m/e = 210,9 (M+H).

etapa 4: la condensación de **330** y **72** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 62 excepto por que se sustituyó **330** con **316** para proporcionar 226 mg (81 %) de (R)-N-(3-azido-1-(4-clorofenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**332**) en forma de un sólido de color amarillo: LRMS (APCI pos) m/e = 429,4 (M+H).

etapa 5: a una solución de **332** (53 mg, 0,12 mmol) en THF (2 ml) y H₂O (2 ml, 0,12 mmol) se añadió PPh₃ (65 mg, 0,25 mmol). La reacción se agitó en un baño de aceite a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente y a continuación se purificó en una placa de TLC preparativa (0,5 mm) revelada con MeOH/DCM/NH₄OH (9/90/1) para proporcionar 32 mg (64 %) de **I-116** en forma de un vidrio de color amarillo pálido: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,23-7,29 (m, 4H), 5,01 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,22 (d, 6H); LRMS (APCI pos) m/e = 403,3 (M+H).

(R)-N-(3-Amino-1-(3-clorofenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-118**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 1, se reemplazó (R)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol con (R)-3-amino-3-(3-clorofenil)propan-1-ol para proporcionar 20 mg (71 %) de **I-118** en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 5,02 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,85 (s, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,22 (d, 6H); LRMS (APCI pos) m/e = 403,2 (M+H).

(*R*)-*N*-(3-Amino-1-(4-trifluorometil)fenil)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**I-119**) se preparó de forma análoga excepto por que en la etapa 1, se reemplazó (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol con (*R*)-3-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol para proporcionar 8 mg (42 %) de **I-119** en forma de un aceite de color naranja: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,57-3,74 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,24 (s a, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,22 (d, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -62,8; LRMS (APCI pos) m/e = 437,3 (M+H).

Ejemplo 66

(*R*)-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**I-117**)

Una suspensión de PS-PPh₃ (278 mg, 2,28 mmol/g, 0,634 mmol) y THF (5 ml) se dejó en reposo durante 5 min y a continuación se añadió una solución de **332** (136 mg, 0,317 mmol) en THF (1 ml). La suspensión se agitó a TA durante 4 h y a continuación se añadió Mel (0,0593 ml, 0,951 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 17 h, se filtró a través de un embudo fritado y la resina se lavó con THF (5 x 10 ml) y DCM (5 x 10 ml). La resina se transfirió a un tubo de presión y se suspendió en MeOH (8 ml) y se añadió una solución de KOH (178 mg, 3,17 mmol) en MeOH (2 ml). La mezcla se calentó a 65 °C durante 4 h, se enfrió a TA, se filtró y la resina se lavó con DCM (4 x 3 ml) y MeOH (2 x 3 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron hasta un sólido de color blanco. El producto en bruto se repartió entre DCM y NaHCO₃ diluido ac. y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una placa de TLC preparativa (0,5 mm) revelada con MeOH/DCM/NH₄OH (9/90/1) para proporcionar 50 mg (38 %) de **I-117** en forma de una espuma de color amarillo pálido: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,22-7,28 (m, 4H), 4,95 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,22 (d, 6H); LRMS (APCI pos) m/e = 417,4 (M+H).

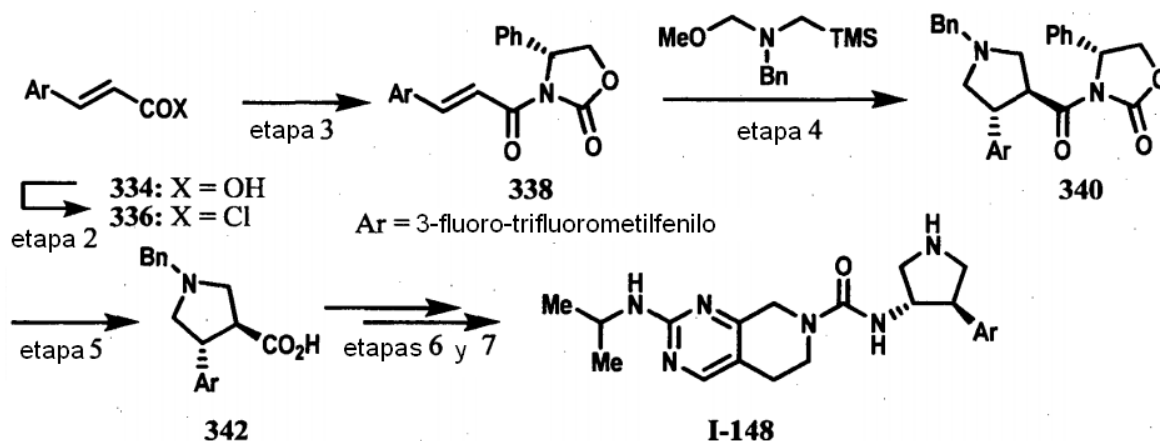
Ejemplo 67

N-(1-(3,4-diclorofenil)-3-(metilamino)propil)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**I-111**)

A una solución de 3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7-carboxamido)propilcarbamatato de *tert*-butilo (89 mg, 0,17 mmol) en THF (5 ml) en atmósfera de N₂ se añadió complejo BH₃·THF (0,36 ml, 0,36 mmol) y la reacción se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 19 h. La reacción se enfrió a TA, se interrumpió con MeOH (10 ml), y se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se concentró, y a continuación se repartió entre DCM (25 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (25 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una placa de TLC preparativa sobre SiO₂ TLC (1 mm) revelada con MeOH/DCM/NH₄OH (9/90/1) para proporcionar 11 mg (15 %) de **I-111** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,64-2,75 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,22 (dd, 6H); LRMS (APCI pos) m/e = 451,1 (M+H).

Ejemplo 68

N-((3*S*,4*R*)-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**I-148**)



etapa 1: una mezcla de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (12,8 g, 66,9 mmol), ácido malónico (7,65 g, 73,5 mmol) y piridina (8,11 ml, 100 mmol) se calentó a 100 °C y se agitó 6 h. Después de la refrigeración el residuo se agitó con HCl 3 M (100 ml) durante 1 h y el precipitado se filtró, se lavó con H₂O y se secó para proporcionar 14,1 g (90,2 %) de ácido (*E*)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrilico (**334**) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional. Usado sin purificación.

etapa 2: a una suspensión de **334** (2,07 g, 8,84 mmol), tolueno (25 ml) y cloruro de oxalilo (1,54 ml, 17,7 mmol) se añadió una gota de DMF. La mezcla se agitó durante una noche y se evaporó para proporcionar 2,23 g (99,9 %) de cloruro de (*E*)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrililo (**336**) en forma de un aceite de color ámbar que se usó sin purificación.

etapa 3: a una solución de (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona (1,40 g, 8,58 mmol) y THF seco (25 ml) enfriada a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona se añadió gota a gota durante 15 min *bis*-(trimetilsilil)amida de litio 1 M en THF (8,75 ml, 8,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min a -78 °C. A la solución resultante se añadió lentamente una solución de **336** (2,23 g, 8,83 mmol) y THF (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y a continuación se calentó a TA. Después de agitar durante un periodo adicional de 2 h, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. ac. (50 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó secuencialmente con H₂O y EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar 3,18 g (97,7 %) de (*R,E*)-3-(3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrililo)-4-feniloxazolidin-2-ona (**338**) en bruto en forma de un sólido de color canela que se usó sin purificación.

etapa 4: a una solución de **338** (2,10 g, 5,54 mmol) y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina (1,98 ml, 7,75 mmol) disueltos en tolueno (25 ml) y enfriada a 0 °C se añadió lentamente una solución de TFA (0,0427 ml, 0,554 mmol) y benceno (1 ml) durante 15 min y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se lavó secuencialmente con NaHCO₃ sat. ac., dos veces con agua, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (20-40 % de EtOAc) para proporcionar 1,62 g (57,1 %) de (*R*)-3-((3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona (**340**) en forma de un sólido espumoso de color blanco.

etapa 5: a una solución 1 M de LiOH (8,20 ml, 8,20 mmol) enfriada a 0 °C se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (1,06 ml, 10,2 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C y a continuación se añadió a una solución de **340** (2,10 g, 4,10 mmol) en THF (15 ml) enfriada a 0 °C durante 15 min. La mezcla se agitó durante 4 h a 0 °C, a continuación se añadió sulfito sódico 2 M (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El pH se ajustó a aproximadamente 5-6 con KHSO₄ 2 M y la mezcla se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de CHCl₃/IPA 3:1. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (5 a 10 % de MeOH) para proporcionar 1,28 g (85,0 %) de ácido (3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-3-carboxílico (**342**) en forma de un sólido de color blanco: MS m/z (APCI-neg) M-1 = 366.

etapa 6: a una solución de **342** (0,175 g, 0,476 mmol) y tolueno (5 ml) se añadió DIPEA (0,166 ml, 0,953 mmol) seguido de difenilfosforil azida (0,154 ml, 0,715 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, a continuación se calentó lentamente a 100 °C y se agitó durante 3 h. Se añadió **72** (109 mg, 0,476 mmol) a la mezcla enfriada y la mezcla se agitó durante una noche. El producto en bruto se cargó en una columna de SiO₂ y se eluyó con un gradiente de MeOH/DCM (1 a 3 % de MeOH) para proporcionar 0,160 g (60,3 %) de N-((3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**344**) en forma de un sólido de color canela.

etapa 7: a una solución de **344** (0,160 g, 0,287 mmol) y MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (10 % Degussa, 50 % húmedo, 100 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche (globo lleno de H₂). El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar 0,130 g (97 %) de **1-148**: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 467.

Ejemplo 69

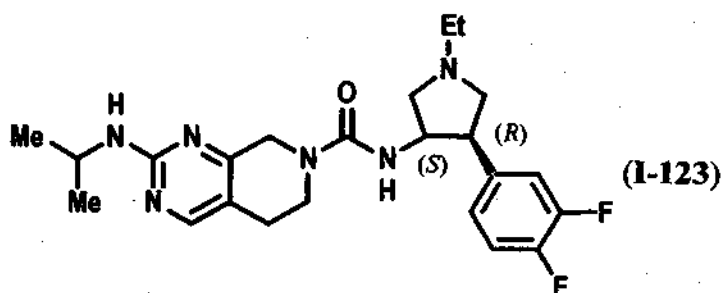
N-((3*S*,4*R*)-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (**I-120**)

A una solución de **I-148** (0,045 g, 0,0965 mmol) y MeOH (2 ml) se añadió formaldehído (0,0359 ml, 0,482 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y a continuación se añadió lentamente una solución 1 M de NaBH₄ en THF (0,579 ml, 0,579 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h y a continuación se inactivó mediante la adición de solución 1 M de NaOH. Después de agitar durante 15 min la mezcla se extrajo dos veces con una mezcla de CHCl₃/IPA (3:1). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ sat. ac., se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de Me-OH/DCM (5 a 10 %) con la adición de amoníaco 0,1 M para proporcionar 0,020 g (43,1 %) de **I-120** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,98 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,85-2,63 (m, 4H), 2,40-2,37 (m, 4H), 1,22 (d, 6H); MS m/z

(APCI-pos) M+1 = 481.

N-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (I-121) se preparó de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 68 y 69 excepto por que en la etapa 1 del ejemplo 68, se reemplazó 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído con 3,4-difluoro-benzaldehído para proporcionar **I-121**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,16-7,03 (m, 3H), 5,00 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,26-3,14 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (t, 1H), 1,22 (d, 6H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 431.

N-((3*S*,4*R*)-4-(3-Fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (I-122) se preparó de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 68 y 69 excepto por que en la etapa 1 del ejemplo 68, se reemplazó 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído con 3-fluoro-benzaldehído para proporcionar **I-122**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,09-6,90 (m, 3H), 5,02 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (t, 1H), 1,22 (d, 6H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 413.



N-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-il)-2-(isopropilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (I-123) se preparó de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 68 y 69 excepto por que en la etapa 1 del ejemplo 68, se reemplazó 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído con 3,4-difluoro-benzaldehído y en el procedimiento del ejemplo 69, se reemplazó formaldehído con acetaldehído para proporcionar **I-123**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,15-7,02 (m, 3H), 5,64 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,68-2,56 (m, 4H), 2,38 (t, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,22 (d, 6H), 1,17 (t, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 445.

N-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (I-124) se preparó de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 68 y 69 excepto por que en la etapa 6 del ejemplo 68, se reemplazó **72** con **28** y en la etapa 1 del ejemplo 68, se reemplazó 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído con 3-fluoro-4-cloro-benzaldehído para proporcionar **I-124**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,04-4,96 (m, 2H), 4,39 (s a, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,98 (m, 3H), 3,64-3,50 (m, 4H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (t, 1H), 2,02 (d, 2H), 1,54 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 489.

N-((3*S*,4*R*)-4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (I-125) se preparó de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 68 y 69 excepto por que en la etapa 6 del ejemplo 68, se reemplazó **72** con **28** para proporcionar **I-124**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,01-4,89 (m, 2H), 4,42 (s a, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,99 (m, 3H), 3,65-3,51 (m, 4H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (t, 1H), 2,02 (d, 2H), 1,54 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 523.

N-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (I-126) se preparó de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 68 y 69 excepto por que en la etapa 6 del ejemplo 68, se reemplazó **72** con **28** y en la etapa 1 del ejemplo 68, se reemplazó 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído con 3,4-difluoro-benzaldehído para proporcionar **I-124**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,16-7,02 (m, 3H), 4,89 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,99 (m, 3H), 3,64-3,50 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (t, 1H), 2,02 (d, 2H), 1,52 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 473.

N-((3*S*,4*R*)-4-(3-Fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(8*H*)-carboxamida (I-127) se preparó de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 68 y 69 excepto por que en la etapa 6 del ejemplo 68, se reemplazó **72** con **28** y en la etapa 1 del ejemplo 68, se reemplazó 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído con 3-fluoro-benzaldehído para proporcionar **I-127**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,09-6,88 (m, 3H), 5,02-4,93 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,98 (m, 3H), 3,64-3,50 (m, 4H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (t, 1H), 2,00 (d, 2H), 1,54 (m, 2H); MS m/z (APCI-

pos) M+1 = 455.

N-((S)-1,1,1-Trifluoropropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina ((S)-**300**) y N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina ((R)-**300**) se prepararon de acuerdo con los procedimientos de las etapas 3 a 5 del ejemplo 1, excepto por que en la etapa 3, se reemplazó tetrahidro-2H-piran-4-amina con (S)-1,1,1-trifluoro-2-aminopropano (CASRN 125278-10-6) y con (R)-1,1,1-trifluoro-2-amino-propano (CASRN 779303-24-1), respectivamente.

N-((3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-128**) se preparó de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 68 y 69 excepto por que en la etapa 6 del ejemplo 68, se reemplazó 72 con (S)-**300** y en la etapa 1 del ejemplo 68, se reemplazó 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído con 4-cloro-3-fluoro-benzaldehído para proporcionar **I-128**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,25 (t, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (t, 1H), 1,38 (d, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 501.

N-((3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-129**) se preparó de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 68 y 69 excepto por que en la etapa 6 del ejemplo 68, se reemplazó 72 con (R)-**300** y en la etapa 1 del ejemplo 68, se reemplazó 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído con 4-cloro-3-fluoro-benzaldehído para proporcionar **I-129**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,25 (t, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (t, 1H), 1,38 (d, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 501.

Ejemplo 70

(S)-(2-fenilpirrolidin-1-il)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona (**I-130**)

A una solución de trifosgeno (0,0127 g, 0,0427 mmol) y THF y enfriada a 0 °C se añadió DIPEA (0,0446 ml, 0,256 mmol) y la reacción se agitó durante 5 min a 0 °C. A la solución se añadió una suspensión de **28** (0,020 g, 0,0854 mmol) y DIPEA (0,0446 ml, 0,256 mmol) en THF y la reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina (0,0157 g, 0,0854 mmol, CASRN 56523-58-1) y la reacción se agitó a TA durante 24 h. La solución se repartió entre EtOAc y HCl 0,1 N y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua (dos veces) y solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron hasta un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 0,014 g (41 %) de (**I-130**) en forma de un sólido: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 408,2.

(R)-(2-Fenilpirrolidin-1-il)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona (**I-131**) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con clorhidrato de (R)-2-fenilpirrolidina (CASRN 56523-48-9): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 408,2.

(2-(4-Clorofenil)pirrolidin-1-il)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona (**I-132**) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con 2-(4-clorofenil)pirrolidina (CASRN 38944-14-3): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 442,2,444,2.

(2-(3-Clorofenil)pirrolidin-1-il)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona (**I-132**) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con 2-(3-clorofenil)pirrolidina (CASRN 298690-74-1): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 442,2, 444,2.

(2-(4-Fluorofenil)pirrolidin-1-il)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona (**I-134**) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con 2-(4-fluorofenil)pirrolidina (CASRN 72215-06-9): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 426,2.

(2-Fenilazetidín-1-il)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona (**I-135**) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con 2-fenilazetidina (CASRN 473443-15-1): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 394,2.

(R)-(2-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona (**I-136**) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (CASRN 1218935-60-4): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 444,2.

(2-Bencilpirrolidin-1-il)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona (**I-137**) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con 2-bencil-pirrolidina (CASRN 3584091-6): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 422,2.

(2-(Piridin-3-il)pirrolidin-1-il)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona (**I-138**) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con 2-(3-piridin-2-il)pirrolidina (CASRN 67209-89-6): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 422,2.

(2-(Tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-(tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)metanona (**I-139**) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con 2-(tiazol-2-il)pirrolidina (CASRN 524674-17-7): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 415,0.

(2-Fenil-piperidin-1-il)-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona (**I-140**) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con 2-fenil-piperidina (CASRN 3466-80-6): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 422,3.

(2-Fenilpiperazin-1-il)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona (**I-141**) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con 3-fenilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (CASRN 502649-25-4).

Se disolvió 3-fenil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,0446 g, 0,0853 mmol) en DCM/TFA 3:1 a 0 °C y a continuación se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. La solución se concentró, se añadieron 0,1 ml de NH₃ 7 N/MeOH y la solución se concentró. Se añadió DCM y los sólidos se retiraron por filtración. Las aguas madre se concentraron para proporcionar (2-fenilpiperazin-1-il)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 423,4.

(3-Fenilmorfolino)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona (**I-142**) se preparó de forma análoga excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con 2-fenil-morfolina (CASRN 138713-44-7): MS m/z (APCI-pos) M+1 = 424,3.

(2-Fenilpiperazin-1-il)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona (**I-143**)

etapa 1: a una solución de (*R*)-2-(2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (A. Furstner y J.W.L. Kennedy, Chem.-- Eur. J. 2006 12(28):7398-7410) en THF enfriada a -78 °C se añadió bromuro de (3-cloro-4-fluorofenil)magnesio (0,720 ml, 0,360 mmol) y la reacción se calentó a TA durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 0,0745 g (72 %) de (*R*)-2-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**301**) en forma de un aceite transparente.

etapa 2: a una solución de **301** (0,0754 g, 0,219 mmol), isoindolina-1,3-diona (0,0387 g, 0,263 mmol) y PPh₃ (0,127 g, 0,482 mmol) en THF enfriada a 0 °C se añadió DEAD (0,0760 ml, 0,482 mmol) y la reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄) se filtró y se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 0,0507 g (49 %) de (*R*)-2-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etyl)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**303**) en forma de un aceite transparente.

etapa 3: a una solución de **303** (0,0507 g, 0,1072 mmol) y THF/MeOH (1:1) se añadió monohidrato de hidrazina (0,080 ml, 1,072 mmol) y la reacción se agitó a TA 3 d. Se formó un precipitado espeso de color blanco que se filtró a través de CELITE. La solución se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar 0,0214 g (58 %) de (*R*)-2-(2-amino-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etyl)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**305**) en forma de un aceite transparente.

etapa 4: (*R*)-2-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)etyl)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**309**) se preparó como se describe en el ejemplo 70 excepto por que se reemplazó clorhidrato de (S)-2-fenilpirrolidina con **305** y el producto en bruto se usó sin purificación.

etapa 5: se agitó una solución de **309** y DCM/TFA (3:1) a 0 °C durante 45 min a TA. La solución se concentró, se añadieron 0,1 ml de NH₃ 7 N/MeOH y la solución se concentró nuevamente. Se añadió DCM y los sólidos se retiraron por filtración. Las aguas madre se concentraron para proporcionar 0,0193 g (62 % en dos etapas) de **I-143** en forma de un aceite transparente: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 503,4, 505,4.

Ejemplo 71

Mezcla de N-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)((*R*)-morfolin-2-il)metil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida y N-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)((*S*)-morfolin-2-il)metil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-144**)

etapa 1: a una solución de NMM (300 µl) en DCM (10 ml) enfriada en hielo/sal se añadió cloroformiato de etilo (0,5210 ml, 5,449 mmol). A esta solución se añadió lentamente ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolina-2-carboxílico (0,63 g, 2,724 mmol). La mezcla de reacción se agitó con refrigeración durante 20 min y a continuación se añadió NMM (600 µl) seguido de adición lenta de clorhidrato de N-metilmetoxilamina (0,5315 g, 5,449 mmol) a la solución en agitación enfriada. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante una noche y a continuación se diluyó con DCM y se lavó con agua. El DCM se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó para producir 1,1 g de 2-(metoxi(metil)carbamoil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (**302**) impuro en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional.

etapa 2: a **302** en bruto (1,1 g, 4,0 mmol) en THF (10 ml) enfriado a -78 °C se añadió lentamente una solución 0,5 M en THF de bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio (8,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla se calentó lentamente a TA. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con solución salina saturada, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó para producir 1,15 g de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (columna Biotage SNAP de 50 g) eluyendo con hexano/EtOAc (4:1) para proporcionar 0,70 g (51 %) de 2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (**304**) en forma de un aceite incoloro que contenía impurezas minoritarias.

etapa 3: a una solución de **304** (0,70 g, 2,0 mmol) en MeOH (20 ml) enfriada en hielo, se añadió NaBH₄ (0,077 g, 2,0 mmol) y la solución se agitó a 0 °C. Después de 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. El DCM se lavó con solución salina saturada, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó para producir 0,68 g de un aceite incoloro. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (columna Biotage SNAP de 50 g) eluyendo con hexano/EtOAc (2:1). Las fracciones 30-36 contenían 0,10 g (14,3 %) de un sólido de color blanco asignado provisionalmente como una mezcla de (*R*)-2-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo y (*S*)-2-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (**306a**). Las fracciones 42-50 contenían 0,23 g (32,9 %) de un aceite incoloro asignado provisionalmente como una mezcla de (*S*)-2-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-2-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (**306b**).

etapa 4: a una solución de **306b** (0,10 g, 0,2892 mmol) en THF (5 ml) enfriada en hielo se añadieron ftalimida (0,04680 g, 0,3181 mmol) y PS-trifenilfosfina (0,22 g, 0,4338 mmol, 1,99 mmol/g) seguido de la adición gota a gota de DEAD (68,31 µl, 0,4338 mmol) a 0 °C. Después de 5 h la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó para proporcionar 0,19 g (138,3 %) de una mezcla impura de (*R*)-2-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo y (*S*)-2-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (**308b**) en forma de un aceite incoloro que solidificó.

etapa 5: a una mezcla de **308b** en THF/MeOH (5 ml, 1:1) se añadió monohidrato de hidrazina (0,1399 ml, 2,885 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2,5 d. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con un poco de THF. El filtrado se evaporó para producir 0,15 g de un semisólido de color amarillo pálido que se trituró con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (columna Biotage SNAP de 10 g) eluyendo con DCM/MeOH (10:1). Las fracciones 5-8 contenían 0,10 g de producto impuro que se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con 2 porciones agua y solución salina saturada y a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar 82 mg (82,44 %) de una mezcla de (*R*)-2-((*R*)-amino(4-cloro-3-fluorofenil)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo y (*S*)-2-((*S*)-amino(4-cloro-3-fluorofenil)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (**310b**) en forma de una película incolora contaminada con producto secundario de DEAD.

etapa 6: a una mezcla de **310b** (0,082 g, 0,238 mmol) en DCM (3 ml) enfriada en hielo, se añadieron TEA (99,4 µl, 0,713 mmol) y CDI (0,0386 g, 0,238 mmol). La mezcla se agitó 20 min, a continuación se añadió una solución de **28** (0,0557 g, 0,238 mmol) en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. El DCM se lavó con solución salina saturada, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó para producir 0,13 g de una película incolora. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (columna Biotage SNAP de 10 g) eluyendo con DCM/MeOH (10:1). Las fracciones 3-6 contenían 0,084 g (58,4 %) de una mezcla de (*R*)-2-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo y (*S*)-2-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (**312b**) en forma de un aceite de color amarillo.

etapa 7: a una mezcla de **312b** (0,084 g, 0,139 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,30 ml, 0,389 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trató con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. La fase acuosa se extrajo con otra porción de DCM. Los extractos de DCM combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron para proporcionar 76 mg de un sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (columna Biotage SNAP de 10 g) eluyendo con DCM/MeOH/NH₄OH (90/10/1). Las fracciones 7-10 contenían una mezcla de 0,281 g (40,1 %) de **1-144** en forma de una película de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 4,79-4,76 (m, 1H), 4,43 (dd, 2H), 4,00-3,87 (m, 5H), 3,78-3,47 (m, 5H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 2H), (2,42-2,53 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H); MS *m/z* 505,3 (LC/MS

ionización positiva) [M+1].

Se preparó una mezcla de N-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)((*S*)-morfolin-2-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida y N-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)((*R*)-morfolin-2-il)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida de forma análoga a **306a** para proporcionar 0,0683 g (51,2 %) del compuesto del título en forma de una película de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 4,79-4,77 (d, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 3H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 3H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H); MS *m/z* 505,3 (LC/MS ionización positiva) [M+1].

Ejemplo 72

N-((3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**I-145**)

etapa 1: una solución de (Z)-(1H-pirazol-1-il)metanodiilidendicarbamato de bencilo (9,071 g, 23,97 mmol), 4-fluoro-2-metilaniolina (2,664 ml, 23,97 mmol), TEA (0,3341 ml, 2,397 mmol) y THF (15 ml) se agitó a 45 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 ml) y se trató con MeOH (250 ml) con agitación vigorosa. El precipitado resultante se filtró y se lavó tres veces con MeOH (50 ml) para proporcionar 8,4 g (80,5 %) de (Z)-(benciloxicarbonilamino)(4-fluoro-2-metilfenilamino)metilencarbamato de bencilo (**314**) en forma de un polvo de color blanco.

etapa 2: a una solución de **314** (8,4 g, 19,3 mmol) en THE (160 ml) y MeOH (40 ml) se añadió Pd al 5 %/C (6,16 g, 2,89 mmol). La reacción se purgó con N₂ varias veces, a continuación se llenó con H₂ y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación y el filtrado se concentró para proporcionar 1,98 g (69,4 %) de 1-(4-fluoro-2-metilfenil)guanidina (**316**) en forma de un sólido de color blanco: MS (APCI-pos) M+1 = 168,1.

etapa 3: una solución de **316** (1,98 g, 11,8 mmol) y **21** (4,52 g, 17,8 mmol) y n-butanol (24 ml) se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, a continuación se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM para proporcionar 2,08 g (49,0 %) de 2-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (**318**) en forma de un sólido de color blanco: MS (APCI-pos) M+1 = 359,0.

etapa 4: a una solución de **318** (2,08 g, 5,80 mmol) en DCM (1 ml) se añadió a solución 4 M de HCl en dioxano (14,5 ml, 58,0 mmol) y se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 1,8 g (96 %) de clorhidrato de N-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (**320**): MS (APCI-pos) M+1 = 259,2.

etapa 5: una solución de **320** (86 mg, 0,23 mmol) y TEA (98 µl, 0,70 mmol) en THF (1 ml) se trató con una solución de (3*R*,4*S*)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-isocianatopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,23 mmol), en tolueno (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/EtOAc (0 a 50 % de EtOAc) para proporcionar (3*R*,4*S*)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**322**).

etapa 6: una solución de **322** (70 mg, 0,117 mmol) en DCM (810 µl) se trató con TFA (90,0 µl, 1,17 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con DCM (1 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. ac. (1 ml) y a continuación se purificó directamente por cromatografía sobre SiO₂ y se eluyó con un gradiente de MeOH/EtOAc (0 a 10 % de MeOH) para proporcionar 50 mg (86 %) de N-((3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (**324**): MS (APCI-pos) M+1 = 499,1.

etapa 7: a una solución de **324** (20 mg, 0,0401 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió formaldehído acuoso (11,9 µl, 0,160 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió gota a gota una solución de triacetoxiborohidruro sódico (42,5 mg, 0,200 mmol) en THF (1 ml) durante 15 min. Después de agitar durante 1 h la mezcla se diluyó con EtOAc (3 ml) y a continuación se lavó con NaHCO₃ sat. ac. (2 ml). La fase orgánica se concentró al vacío, y a continuación se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/EtOAc (0 a 10 % de MeOH) para proporcionar 18 mg (83 %) de **I-145**: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,92 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 4,35-4,41 (m, 3H), 3,61-3,72 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 2,69-2,82 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,31-2,35 (m, 1H), 2,29 (s, 3H); MS (APCI-pos) M+1 = 513,2.

Ejemplo 73

2-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-N-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-146)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 72 excepto por que se usó ácido N-(3S,4R)-1-bencil-4-(3-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en lugar del análogo de N-boc en el ejemplo 72. La desbencilación de la pirrolidina se llevó a cabo de acuerdo con los procedimientos de la etapa 7 del ejemplo 68 y la N-metilación de la pirrolidina se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 69. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (3 a 5 % de MeOH para proporcionar 0,048 g (66,6 %) de **I-146** en forma de un sólido vítreo transparente: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 6,87-6,95 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,01 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,40-4,46 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,60-3,71 (m, 2H), 3,25-3,31 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 2,75-2,83 (m, 2H), 2,67-2,72 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,28 (s, 3H); MS (APCI-pos) M+1 = 479,2.

Ejemplo 74

N-((R)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-7-((S)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)-3,4-dihidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxamida (**I-149**)

etapa 1: se cargó un vial con 7-cloro-3,4-dihidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (175 mg, 0,651 mmol, CASRN 1060816-50-3), Pd₂(dba)₃ (29,8 mg, 0,0326 mmol), Binap-rac (40,5 mg, 0,0651 mmol), (S)-2-aminopropan-1-ol (97,8 mg, 1,30 mmol), y NaO-*terc*-Bu (125 mg, 1,30 mmol) y tolueno (3 ml), se cerró herméticamente, se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y a continuación se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de CELITE. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en fase inversa (SP4) eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (5-95 % de ACN) para proporcionar 56 mg (28 %) de (S)-7-(1-hidroxiopropan-2-ilamino)-3,4-dihidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (**326**).

etapa 2: una solución de **326** (56 mg, 0,18 mmol) y TFA (2 ml) y se agitó a TA durante 45 min. La reacción se concentró para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-ilamino)propan-1-ol en bruto (**328**) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 3: N-((R)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-7-((S)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)-3,4-dihidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxamida se preparó a partir de **328** de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del ejemplo 1 excepto por que se usó (R)-1-(3,4-diclorofenil)etanamina en lugar de **22** para proporcionar 32 mg (41 %) de **I-149**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,55 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,23 (d, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 423,3.

Ejemplo 75

(R)-N-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (**1-150**) (ESQUEMA E)

(S)-2-hidroxi-4-yodobutanoato de etilo

A una solución de (S)-3-hidroxiidihidrofuran-2(3H)-ona (10 g, 98,0 mmol), EtOH (4,51 g, 98,0 mmol) y DCM (70 ml) enfriada a 0 °C en atmósfera de N₂ se añadió TMS-I (19,6 g, 98,0 mmol) durante 20 min mediante un embudo de adición. La reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y a continuación se calentó a TA durante 3 h. La mezcla se repartió entre H₂O (100 ml) y DCM. El extracto orgánico se lavó secuencialmente con NaHCO₃, NaHSO₃ al 1 % y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (SNAP 50) eluyendo en primer lugar con hexano/EtOAc (1:1) y a continuación con EtOAc (100 %) para proporcionar 18,3 g (65 %) de (S)-2-hidroxi-4-yodobutanoato de etilo (**392**) en forma de un aceite de color amarillo claro.

(S)-4-yodo-2-(triethylsilo)butanoato de etilo: a una solución de **392** (15,5 g, 60,1 mmol), 2,6-lutidina (21,0 ml, 180 mmol) y DCM (125 ml) enfriada a 0 °C y mantenida en atmósfera N₂ se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de triethylsilo (17,5 g, 66,1 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se calentó a TA y se agitó durante 18 h. La reacción se interrumpió por adición de NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (SNAP 100) eluyendo con EtOAc/hexano (9:1) para proporcionar 18,9 g (76 %) de (S)-4-yodo-2-(triethylsilo)butanoato de etilo (**396**) en forma de un aceite de color amarillo.

etapa 1: una solución de malonato de dimetilo (6,155 ml, 53,72 mmol), (S)-4-yodo-2-(triethylsilo)butanoato de etilo (10,00 g, 26,86 mmol) y THF (100 ml), malonato de dimetilo, (S)-4-yodo-2-(triethylsilo)butanoato de etilo (10,00 g, 26,86 mmol) se enfrió a -78 °C y se mantuvo en atmósfera N₂. A la solución se añadió hidruro sódico (2,149 g, 53,72 mmol, dispersión en aceite mineral al 60 %) en porciones durante 5 min y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se calentó a TA y se agitó durante 48 h. La reacción se interrumpió por adición de

H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano (4:1) para proporcionar 4,2 g (41 %) de (S)-4-(trietilsililo)butano-1,1,4-tricarboxilato de 4-etilo y 1,1-dimetilo (**398**).

- 5 etapa 2: una solución de **398** (3,75 g, 9,46 mmol), **24** (1,63 g, 11,4 mmol), EtOH (30 ml) y NaOEt (3,86 g, 11,4 mmol) se calentó a 85 °C y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a TA y la reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 4 N en dioxano (2,37 ml, 9,46 mmol) y la solución se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (Biotage 40 M C18 usando un cartucho Samplet C18 cargado usando agua) eluyendo con un gradiente de MeCH/H₂O (0-60 % de MeCN) con 30 volúmenes de columna para proporcionar 1,25 g (37 %) de (S)-4-(4,6-dihidroxi-2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)pirimidin-5-il)-2-hidroxibutanoato de etilo (**400**): MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 342,1.

- 15 etapa 3: un matraz se cargó con PPh₃ (0,807 g, 3,08 mmol), THF anhidro (20 ml) y DEAD (0,655 g, 3,08 mmol). La solución se agitó durante 10 min en atmósfera de N₂ y a continuación se añadió una solución de **400**, THF (5 ml) y DMF (5 ml) y la solución se agitó 18 h. La solución se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (SP4 Biotage 40M C18 usando un cartucho Samplet C18 Biotage 40) y eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O (0-60 % de MeCN) para proporcionar un aceite de color amarillo claro que solidificó a alto vacío. El producto en bruto se purificó de nuevo por cromatografía sobre SiO₂ (SNAP 25) eluyendo con DCM/MeOH (95:5) para proporcionar 0,42 g (60 %) de (R)-4-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo (**402**) en forma de un aceite transparente: *m/z* (APCI-pos) M+1 = 324,0.

- 25 etapa 4: una solución de **402** (0,500 g, 1,55 mmol) y POCl₃ (2,83 ml, 30,9 mmol) se calentó a 100 °C durante 3 h y a continuación se concentró a alto vacío para retirar el exceso de POCl₃. Se añadió agua y la mezcla resultante se soncó durante 2 min. La mezcla se extrajo con DCM, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta 0,52 g (78 %) de (R)-4-cloro-2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo (**404**): MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 342,0.

- 30 etapa 5: una solución de **404** (0,525 g, 1,23 mmol) y EtOAc (15 ml) se sometió a varios ciclos de vacío/purga con nitrógeno y a continuación se añadió Pd/C (0,392 g, 0,369 mmol, 10 % Degussa) y la solución se agitó durante 2 h en atmósfera de H₂ (globo de H₂). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc y el filtrado se hizo pasar a través de una frita de 0,45 micrómetros y a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con MeOH/DCM (5:95) para proporcionar 0,32 g (77 %) de (R)-2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo (**406**) en forma de un aceite transparente: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 308,1.

- 40 etapa 6: una solución de **406** (0,310 g, 1,01 mmol), THF (5 ml), LiOH·H₂O (0,0508 g, 1,21 mmol) y agua (1 ml) se agitó durante 3 h. A la solución se añadió HCl 4 N en dioxano (0,303 ml, 1,21 mmol) y se concentró para proporcionar 0,31 g (95 %) de ácido (R)-2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (**408**) que se usó sin purificación adicional: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 280,1.

- 45 etapa 7: se cargó un vial con **408** (0,050 g, 0,15 mmol), HATU (0,069 g, 0,18 mmol), **68** (0,055 g, 0,18 mmol), DIPEA (1 ml), DCM (2 ml) y DMF (1 ml) y se agitó durante 18 h. A la solución se añadió Na₂CO₃ sat. ac. (5 ml), y la mezcla se agitó durante 5 min. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (SNAP 25) eluyendo con DCM/MeOH (95:5) para proporcionar 0,041 g (43 %) de (R)-N-((S)-2-(terc-butildimetilsililo)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (**410**): MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 565,0.

- 50 etapa 8: una solución de **410** (0,041 g, 0,071 mmol), DCM/MeOH (4:1, 3 ml) y HCl 4 N en dioxano (1 ml) se agitó durante 10 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂CO₃ sat. ac. (5 ml) y la solución se agitó durante 5 min. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (SP4 C18 con carga con un cartucho Samplet Biotage 12M) y se eluyó con un gradiente de MeCH/H₂O (0-60 % de MeCN) con 30 volúmenes de columna para proporcionar 0,017 g (52 %) de **I-150**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,96 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,51 (m, 2H). RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃) δ -114,8 (m); MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 451,0.

Ejemplo 76

- 60 [4-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahydro-pirano-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico (I-151) (ESQUEMA F)

- 65 etapa 1: a una solución de 2H-pirrol-1(5H)-carboxilato de terc-butilo (25,0 g, 0,148 mol, CASRN 73286-70-1) y DCM (300 ml) se añadió MCPBA (38,2 g, 0,221 mol). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se lavó secuencialmente con Na₂HSO₃ (10 %, 500 ml) y NaHCO₃ sat. (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se secaron

(Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 25 g (81 %) de *terc*-6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (**412**) en forma de un aceite de color pardo.

etapa 2: una mezcla de **412** (2,4 g, 13 mmol), 4-cloro-3-fluorofenol (3,8 g, 26 mmol), Cs₂CO₃ (10,6 g, 32,5 mmol), 18-corona-6 (20 mg) y EtOH (25 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre H₂O (100 ml) y EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:2) para proporcionar 1,9 g (54 %) de *trans*-(±)-3-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**414**) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ESI) m/z 276 (M+H-56).

etapa 3: a una solución de **414** (0,200 g, 0,603 mmol) y EtOAc (20 ml) se añadió ácido 2-yodooxibenzoico (0,675 g, 2,41 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a TA y el sólido de color blanco se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 0,16 g (80 %) de 3-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-4-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**416**): LC-MS (ESI) m/z 274 (M+H-56).

etapa 4: a una solución de **416** (1,6 g, 4,9 mmol) y THF anhidro (50 ml) enfriada a -78 °C se añadió gota a gota L-selectride (1,0 M, 15 ml) y a continuación la reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con H₂O (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y el extracto se lavó con solución salina saturada (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. LC-MS indicó aproximadamente una mezcla 9:1 de dos isómeros. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa usando un gradiente de MeCN/NH₄OH acuoso al 5 % (0 a 35 %) para proporcionar 0,56 g (35 %) de *cis*-(±)-3-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**418**). LC-MS (ESI) m/z 276 (M+H-56).

etapa 5: a una solución de **418** (0,560 g, 1,69 mmol) y MeOH (10 ml) se añadió una solución de HCl metanólico (4 N, 5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se neutralizó con NaHCO₃ sat. ac. (20 ml) y se extrajo con DCM/IPA (3:1, 3 x 100 ml) para proporcionar 0,35 g (90 %) de *cis*-(±)-4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)pirrolidin-3-ol (**420**) en forma de un aceite de color amarillo.

etapa 6: a una solución de **420** (0,35 g, 1,52 mmol) y MeOH (5 ml) se añadió HCHO (37 % en agua, 0,42 ml, 15,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h y a continuación se añadió NaCNBH₃ (1,43 g, 22,8 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 h. La reacción se interrumpió con NH₄OH acuoso (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar 0,830 g de *cis*-(±)-4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metilpirrolidin-3-ol en forma de un aceite de color pardo (**422**) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC-MS (ESI) m/z 246 (M+H).

etapa 7: a una solución de **422** (0,830 g, 3,38 mmol) y DCM (10 ml) se añadió TEA (1,2 ml, 8,1 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota MsCl (0,300 ml, 4,05 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La reacción se diluyó con DCM (50 ml) y a continuación se interrumpió con H₂O (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y el extracto se lavó secuencialmente con H₂O (3 x 50 ml) y solución salina saturada (30 ml). La fase orgánica se seco y se concentró al vacío para proporcionar 400 mg de metanosulfonato de *cis*-(6)-4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metilpirrolidin-3-ilo en bruto (**424**) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC-MS (ESI) m/z 324 (M+H).

etapa 8: a una solución de **424** (400 mg, 1,24 mmol) y DMF (2,0 ml) se añadió azida sódica (0,806 g, 12,4 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 30 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 300 mg de *trans*-(+)-3-azido-4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metilpirrolidina (**426**) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC-MS (ESI) m/z 271 (M+H).

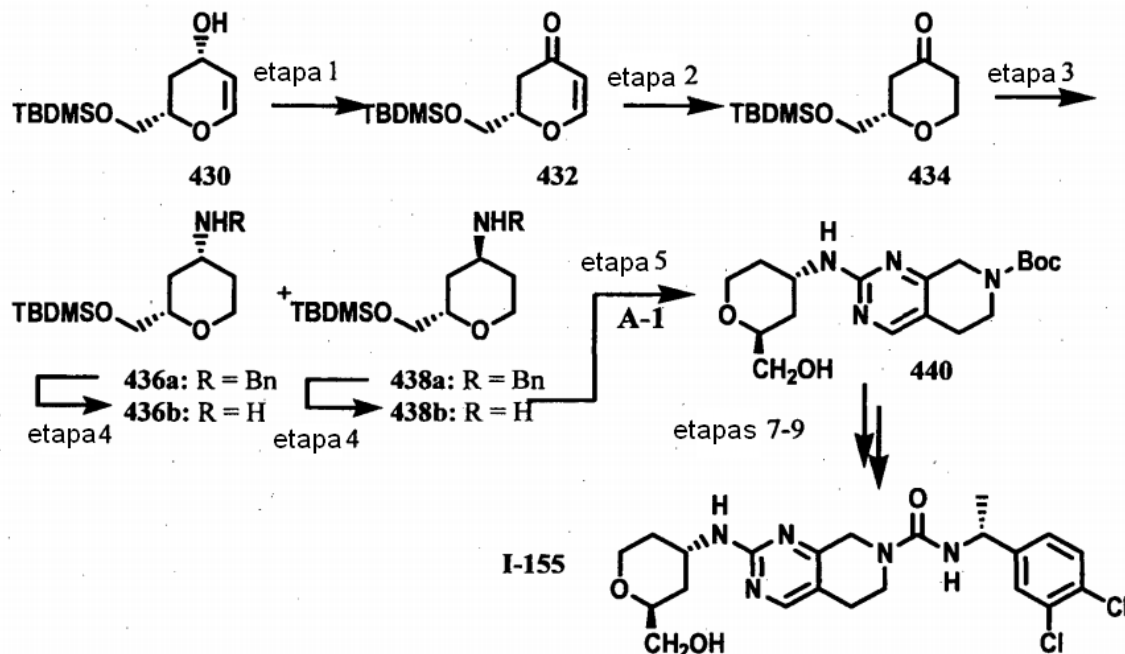
etapa 9: a una solución de **426** (0,480 g, 1,77 mmol), PPh₃ (0,930 g, 3,54 mmol) y THF (10 ml) se añadió H₂O (1,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 55 °C durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (DCM/MeOH 5:1 y a continuación 1:1) para proporcionar 85 mg (21 % en 5 etapas) de *trans*-(6)-4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metilpirrolidin-3-amina (**428**): LC-MS (ESI) m/z 245 (M+H).

etapa 10: a una solución de **428** (0,085 g, 0,347 mmol) y DCM (15 ml) se añadieron TEA (1 ml) y CDI (0,149 g, 0,919 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y a continuación se añadió **28** (0,081 g, 0,35 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 31 mg (28 %) de **I-151** en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ESI) m/z 505 (M+H).

Ejemplo 77

[(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((2S,4S)-2-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico (I-155)

5



etapa 1: a una solución de (2S,4S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3,4-dihidro-2H-piran-4-ol (**430**, 3,565 g, 14,59 mmol) (preparada a partir de (2R,3S,4R)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-piran-3,4-diol de acuerdo con los procedimientos de S. V. Govindan y P. L. Fuchs, J. Org. Chem. 1988 53:2953-2959) y DCM (25 ml) se añadieron tamices moleculares 4A (7 g) seguido de N-óxido de N-metilmorfolina (3,418 g, 29,17 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (0,2563 g, 0,7293 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h a TA. La mezcla se pasó a través de un lecho de SiO₂ y se eluyó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un 25 % de EtOAc/hexano para proporcionar 3,097 g (87,6 %) de **432**.

etapa 2: una suspensión de **432** (3,097 g, 12,78 mmol), Pd/C (0,5439 g, 0,2555 mmol) y EtOAc (30 ml) se agitó y se mantuvo a presión en globo de hidrógeno durante 18 h. La reacción se filtró a través de un lecho de CELITE y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un 20 % de EtOAc/hexano para proporcionar 2,035 g (65,17 %) de **434**.

etapa 3: a una solución de **434** (1,885 g, 7,713 mmol) y fenilmetanamina (0,9470 ml, 8,484 mmol) y DCE (40 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (2,288 g, 10,80 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (0 a 3 % de MeOH) para proporcionar una mezcla de (2S,4S)-N-bencil-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (**438a**, 1,686 g, 65,15 % de rendimiento) y la *trans* (2S,4R)-N-bencil-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (**436a**, 1,04 g, 40,18 % de rendimiento).

etapa 4: a una solución de **436a** (1,04 g, 3,10 mmol) y EtOH (20 ml) se añadió Pd/C (0,660 g, 0,310 mmol) y la reacción se agitó y se mantuvo a presión en globo de hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana Zapcap. El filtrado se concentró para proporcionar 664 mg (87,3 %) de **436b** que se usó sin purificación adicional.

La conversión de **438a** en (2S,4S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (**438b**) se llevó a cabo de forma análoga.

etapa 5: la condensación de **438b** y **21** se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 para proporcionar **440**. La hidrólisis del Boc (etapa 6) para proporcionar **440** y la condensación con (S)-(4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina (**140**) se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento ejemplo 17 para proporcionar **I-155**.

Ejemplo 78

N-((S)-(3,4-diclorofenil)(oxazol-5-il)metil)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida (I-156)

etapa 1: a una solución de *bis*-tetrafluoroborato de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (147 g, 414 mmol, Selectfluor) y MeCN/H₂O (1:1, 800 ml) enfriada a 0 °C en un matraz de fondo redondo de 3 l se añadió gota a gota una solución de 4-metoxi-3,6-dihidro-2H-pirano (**446**, 45,0 g, 394 mmol, CASRN 17327-22-9) y MeCN (120 ml). La reacción se agitó durante 30 min en un baño de hielo antes de retirar el baño y la reacción se agitó durante un periodo adicional de 1 h. A continuación se añadió NaCl sólido (200 g) a la reacción junto con DCM (300 ml). A continuación se añadió lentamente una solución saturada de Na₂CO₃ hasta pH = 10. La mezcla se transfirió a un embudo de separación de 4 l y se extrajo tres veces con DCM. La fase acuosa se puso a continuación en un extractor continuo líquido-líquido con DCM y se calentó a 58 °C durante 18 h. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a 20 °C en un rotavapor. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (DCM:MeOH 500:3 a 500:5) para proporcionar 30 g (64,4 %) de 3-fluorodihidro-2H-piran-4(3H)-ona (**448**).

etapa 2: a una solución de **448** (30 g, 254 mmol) y DCE (800 ml) enfriada a 0 °C se añadió fenilmetanamina (29,8 ml, 267 mmol) y la solución se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió NaBH(OAc)₃ (75,4 g, 356 mmol) seguido de la adición gota a gota de HOAc glacial (14,5 ml, 254 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y a continuación se vertió en NaOH 1 M y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa usando un gradiente de MeCN/H₂O (0 a 40 % de MeCN) para proporcionar 39 g (73,4 %) del producto *cis* racémico [(3S,4S)- y (3R,4R)-N-bencil-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-amina **450a** y **450b** respectivamente].

Los enantiómeros se pueden separar por cromatografía sobre una columna Chiralpak IC, 5 x 25 cm eluyendo con un 10 % de IPA (NH₄OH al 0,1 %)/90 % de CO₂ con un caudal de 300 ml/min y una temperatura de 40 °C. la presión de retorno fue 100 bar.

etapa 3: a una solución de **450a** (3,7 g, 18 mmol) y MeOH (40 ml) a TA se añadió Pd/C (3,8 g, 1,8 mmol) y la suspensión resultante se agitó en atmósfera de H₂ durante 18 h. El catalizador se filtró, y se lavó con MeOH. El disolvente se concentró para proporcionar 2,1 g (100 %) de (3S,4S)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-amina (**452**): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,58-4,44 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 2H), 2,96-2,84 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H).

N-((S)-(3,4-Diclorofenil)(oxazol-5-il)metil)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida se puede preparar de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 excepto por que en la etapa 3 se reemplaza tetrahydro-2H-piran-4-amina con **452** para proporcionar **I-156**.

Ejemplo 79

Ensayo enzimático de ERK-2

Los compuestos se sometieron a un ensayo enzimático usando ERK-2 humana (Quinasa 1 Activada por Mitógenos), expresada de forma recombinante como una proteína de fusión 6-His N-terminal en *E. coli* y que corresponde a los aa 8-360. El sustrato usado puede el péptido fluorescente Omnia S/T17 (Invitrogen de Carlsbad, CA; Cat. KNZ1171C). Los compuestos de ensayo se diluyeron en DMSO en diluciones seriadas tres veces a concentraciones finales 100 x. Además del compuesto, el ensayo contenía HEPES 50 mM [pH 7,3], MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, Triton-X100 al 0,005 %, enzima ERK-2 5 nM, sustrato peptídico S/T17 6,25 μM y ATP 25 μM (que corresponde a la K_m observada) para un volumen total de reacción de 25 μl. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente en una placa de polipropileno de 384 pocillos de color blanco (Nunc, Inc de Naperville, IL; Cat. 267462) recogiendo datos cada 50 segundos durante aproximadamente 30 minutos en un lector de placas Envision (PerkinElmer, Inc. de Waltham, MA); excitación 340 nm/emisión 495 nm. Los datos recogidos de cada pocillo se ajustaron a una línea recta y las tasas resultantes se usaron para calcular el porcentaje de control. El porcentaje de control se representó frente a la concentración de compuesto y se determinaron los valores de CI₅₀ usando un ajuste de cuatro parámetros. La Tabla 2 contiene datos representativos para los compuestos que se desvelan en el presente documento. Los datos representativos se encuentran en la TABLA 2 (véase posteriormente).

Ejemplo 80

Ensayo de proliferación/viabilidad celular

Se cuantificaron las células viables después de una incubación de 3 días (72 horas) con compuestos de ERK usando el Ensayo de Viabilidad Celular Cell Titer-Blue de Promega.

Materiales y métodos: se sembraron en placa células HCT116 en microplacas de 96 pocillos con una densidad de 1000 células/pocillo. Se dejó que las células se unieran a la microplaca durante una noche a 37 °C/5 % de CO₂. Después de unión durante una noche, se añadieron a continuación los compuestos diluidos a las células con una concentración final de un 0,5 % en DMSO. Después de 3 días (72 horas) a 37 °C/5 % de CO₂, se determinó el número de células viables usando el Ensayo de Viabilidad Celular Cell Titer-Blue de Promega. En resumen, se añadió reactivo de Cell Titer-Blue a las células y se incubaron durante 1 hora. A continuación se leyó la fluorescencia (560 nm_{excitación}/590 nm_{emisión}) usando un lector de fluorescencia de microplaca. Se restó el fondo a los pocillos inhibidos con ERK de alta concentración. Los datos representativos se encuentran en la TABLA III (véase posteriormente).

Ejemplo 81

Ensayo celular de fosforilación de P90RSK(Ser380)

Se determinó la inhibición de P90RSK(Ser380) estimulada con PMA mediante el siguiente ensayo mecánico celular *in vitro*, que comprende incubar las células con compuestos durante 1,5 horas y cuantificar la señal de pP90RSK(Ser380) fluorescente en las células fijadas y normalizar a la señal de GAPDH.

Materiales y métodos: se obtuvieron células HepG2 en ATCC y se cultivaron en DMEM complementado con suero bovino fetal al 10 %. Las células se sembraron en placa en placas de 96 pocillos a 35.000 células/pocillo y se dejó que se unieran durante una noche a 37 °C/5 % de CO₂. A continuación se añadieron compuestos diluidos con una concentración final de un 0,5 % en DMSO. Después de la incubación de los compuestos durante 1,5 horas, las células se estimularon con la adición de PMA (12-miristato 13-acetato de forbol) con una concentración final de 100 ng/ml; la estimulación con PMA consistió en una incubación de 30 minutos a 37 °C/5 % de CO₂. Después de la estimulación de 30 minutos con PMA, las células se lavaron con PBS y se fijaron con formaldehído al 3,7 % en PBS a temperatura ambiente durante 15-20 minutos. Esto fue seguido de otro lavado con PBS y a continuación permeabilización en MeOH al 100 % a temperatura ambiente durante 10-15 minutos. Después de la incubación de permeabilización, las células se lavaron en PBS/Tween-20 al 0,05 %, seguido de bloqueo en tampón de bloqueo Odyssey (LI-COR Biosciences) durante al menos 1 hora. Se añadieron a las células anticuerpos frente a P90RSK(Ser380) fosforilado (Cell Signaling N° de cat. 9335, monoclonal de conejo) y GAPDH (Fitzgerald 10R-G109a, monoclonal de razón) y se incubaron durante una noche a 4 °C. El anticuerpo frente a pP90RSK(Ser380) se usó con una dilución de 1:250; y frente a GAPDH se usó con una dilución de 1:10.000. Después de lavado con PBS/Tween-20 al 0,05 %, las células se incubaron con anticuerpos secundarios marcados con fluorescencia (Anti-conejo -Alexa Flour680, Invitrogen N° de cat. A21109; Antiraton-IRDye800CW, Rockland Inc. N° de cat. 610-131-121) durante 1 hora. Los dos anticuerpos secundarios se usaron con una dilución de 1:1000. A continuación las células se lavaron y se analizaron por fluorescencia para ambas longitudes de onda usando el Sistema de Formación de Imágenes Infrarrojas Odyssey (LI-COR Biosciences). La señal de P90RSK(Ser380) fosforilado se normalizó a la señal de GAPDH. Los datos representativos se encuentran en la TABLA III (véase posteriormente).

TABLA III			
Comp. N°	Cl ₅₀ de inhibición de ERK ¹ (mM)	Cl ₅₀ de ensayo celular ² (mM)	Cl ₅₀ de proliferación celular ³ (mM)
I-1	0,0011	0,00455	0,301
I-3	0,0038	0,101	
I-5	0,0014	0,0473	
I-7	0,0015	0,0435	
I-9	0,0024	0,0717	
I-12	0,0040	0,235	
I-15	0,0011	0,0373	0,625
I-16	0,0011	0,0524	2,1
I-17	0,0032	0,281	
I-21	0,0016	0,0552	
I-23	0,0032	0,493	
I-27	0,0015	0,0269	0,628
I-28	0,0016	0,0328	1,9
I-33	0,0011	0,055	1,9

ES 2 543 050 T3

I-35	0,0056	0,0913	
I-37	0,0048	0,093	
I-50	0,0016	0,0283	
I-52	0,0027	0,057	1,4
I-56	0,0053	0,0662	
I-59	0,0006	0,0855	
I-60	0,0033	0,1	
I-61	0,0029	0,093	
I-62	0,0024	0,109	
I-66	0,0041	0,132	
I-68	0,0023	0,146	
I-73	0,0098	0,241	
I-75	0,0056	0,314	
I-83	0,1128	2,5	
I-86	0,1478	3,6	
I-87	0,1951	5,1	
I-90	0,0021	0,103	
I-93	0,0038	6,2	
I-104	0,0022	0,0586	1,6
I-105	0,0026	0,101	
I-107	0,0027	0,03	
I-109	0,0927	3,3	
I-114	0,0232	0,0254	1,5
I-119	0,0018	0,694	
I-120	0,0016	0,0378	0,557
I-124	0,0023	0,00595	0,0475
I-130	0,1231	10	
I-134	0,0204	1,2	
I-139	0,2636		
I-141	0,1085		
I-144	0,0023	0,0913	
I-149	0,0030	0,0757	4,1
II-7	0,0019	50	
II-10	0,061	20,8	
II-17	0,0041	1,1	
II-24	0,244	50	
II-26	0,0866	12,2	
II-34	0,0259	13,2	
II-35	0,0215	0,16	
II-40	0,00323	0,0873	

ES 2 543 050 T3

II-41	0,0154	1,9
II-43	0,0071	0,917
II-50	0,00443	1
II-51	0,0024	0,435
II-61	0,21	21,3
II-64	0,0383	3,1
II-72	0,0072	0,208
II-78	0,0177	1,4
II-95	0,0243	0,551
II-99	0,144	5,6
II-102	0,409	
II-111	0,0047	0,693
II-116	0,00233	0,13
II-126	0,0069	0,141
II-136	0,0022	0,464
II-151	0,0528	10
II-171	0,0007	10
II-195	0,0066	0,281
II-200	0,411	1
II-223	0,0057	0,186
II-267	0,0201	28
II-287	0,0023	0,0913
II-288	0,0627	9,5
II-341	0,004	0,371
II-355	0,0075	0,97
II-359	0,0024	0,030
II-366	0,00239	0,091
II-371	0,00315	0,090
II-399	0,00303	0,287
II-400	0,109	1,3
II-415	0,0023	0,0395
1. Ejemplo 79 2. Ejemplo 80 3. Ejemplo 81		

Ejemplo 82

5 Se prepararon composiciones farmacéuticas con los Compuestos objeto para la administración por varias rutas como se describe en el presente Ejemplo.

Composición para administración oral (A)

Ingrediente	% p/p
Principio activo	20,0 %
Lactosa	79,5 %
Estearato de magnesio	0,5 %

- 5 Los ingredientes se mezclan y se dispensan en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg de cada uno; una cápsula se aproximaría a la dosificación diaria total.

Composición para administración oral (B)

Ingrediente	% p/p
Principio activo	20,0 %
Estearato de magnesio	0,5 %
Croscarmelosa sódica	2,0 %
Lactosa	76,5 %
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0 %

- 10 Los ingredientes se combinan y se granulan usando un disolvente tal como metanol. A continuación, la formulación se seca y se conforma en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina de formación de comprimidos apropiada.

Composición para administración oral (C)

15

Ingrediente	% p/p
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulada	25,5 g
Sorbitol (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Colorante	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

Formulación parenteral (D)

20

Ingrediente	% p/p
Principio activo	0,25 g
Cloruro sódico	cs hasta solución isotónica
Agua para inyección hasta	100 ml

- 25 El principio activo se disuelve en una porción del agua para inyección. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación hasta hacer la solución isotónica. La solución se completa en peso con la cantidad restante de agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorio (E)

Ingrediente	% p/p
Principio activo	1,0 %
Polietilenglicol 1000	74,5 %
Polietilenglicol 4000	24,5 %

- 5 Los ingredientes se funden conjuntamente y se mezclan en un baño de vapor, y se vierten en moldes que contienen un peso total de 2,5 g.

Formulación tópica (F)

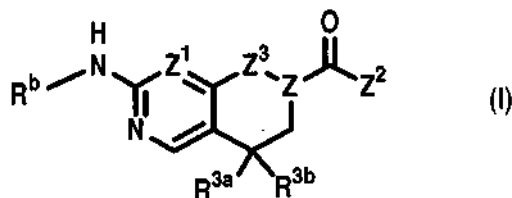
Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Vaselina	10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (anisol hidroxi butilado)	0,01
Agua	c.s. 100

- 10 Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinan y se calientan a aproximadamente 60 °C con agitación. A continuación se añade una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60 °C con agitación vigorosa para formar una emulsión de los ingredientes, y a continuación se añade agua en cantidad suficiente hasta aproximadamente 100 g.
- 15 Las características que se desvelan en la descripción anterior, o en las siguientes reivindicaciones, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para llevar a cabo la función desvelada, o un método o un proceso para conseguir el resultado desvelado, según sea apropiado, se pueden utilizar, por separado, o en cualquier combinación de tales características, para realizar la invención en las diversas formas de la misma.
- 20 La invención anterior se ha descrito con ciertos detalles a modo de ilustración y ejemplo, con fines de claridad y comprensión. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden poner en práctica cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, se ha de entender que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. Por lo tanto, el alcance de la invención se debería determinar no por referencia a la descripción anterior, sino que en su lugar se debería determinar por referencia a las siguientes
- 25 reivindicaciones anexas, junto con el alcance completo de los equivalentes al que dan derecho tales reivindicaciones.

- 30 Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada en el presente documento y las enseñanzas específicas de la presente memoria descriptiva se resolverá en favor de la última. De forma análoga, cualquier conflicto entre una definición de una palabra o frase entendida en la técnica y una definición de la palabra o frase como se enseña específicamente en la presente memoria descriptiva se resolverá en favor de la última.

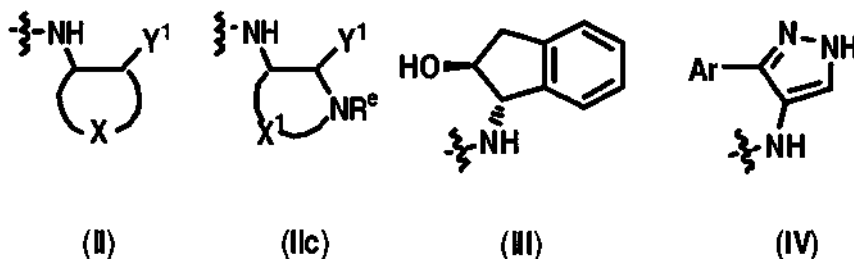
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I



en la que:

Z es N y Z³ es CH o C=O; o, Z es CR⁹ y Z³ es O;
Z¹ es independientemente CH o N;



Z² es (a) NR^eCR¹R²Y; (b) la fórmula II en la que X es O, (CH₂)₁₋₃ o CH₂NR^eCH₂; (c) CH₂CR¹R²Y; (d) la fórmula III; (e) CH₂CH(NR^hRⁱ)Ar; (f) CH₂NRⁱAr en la que Rⁱ es alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆ y Ar es fenilo opcionalmente sustituido; (g) la fórmula IV; (h) CH₂NR^hRⁱ o (i) la fórmula IIc en la que X¹ es (CH₂)₂₋₃;

R^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, acilo C₁₋₃, bencilo, cianoalquilo C₁₋₃ o alquilsulfonilo C₁₋₃;

Y es cicloalquilo C₃₋₆, arilo, C₁₋₃ aralquilo, fenoximetilo, o heteroarilo en donde dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, N-alquil C₁₋₃-indolilo, pirimidinilo, piridinilo, oxazolilo y tiazolilo;

Y¹ es -Ar, -OAr, -S(O)₀₋₂Ar o -NR^eAr en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₁₀, (c) haloalquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₃₋₇, (e) heteroalquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido además con arilo o bencilo, (f) (CH₂)₁₋₃OC(=O)R^f en donde R^f es alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, (g) (CH₂)₁₋₃NR^eR^d en donde R^e y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, C(=O)R⁹, S(=O)₂alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, piridinilo o pirimidinilo, (h) cianoalquilo C₁₋₃, (i) alquilsulfonil C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, (j) carbamoilo, (k) N-alquil C₁₋₃-carbamoilo, (l) N,N-alquil C₁₋₃-carbamoilo; (m) heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos en donde dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, N-alquil C₁₋₃-pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, N-alquil C₁₋₃-triazolilo y triazinilo, (n) heterociclo o heterocicil-alquilo C₁₋₃ seleccionándose dicho heterocicilo entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, N-alquil C₁₋₃-pirrolidinilo, N-acil C₁₋₃-pirrolidinilo, azetidinilo, N-alquil C₁₋₃-azetidinilo, morfolinilo, piperidinilo y N-alquil C₁₋₃-piperidinilo y en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, fenilo y oxo, y (o) (2-metoxietoxi)metilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆;

o R¹ y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman una amina cíclica en la que un átomo de carbono puede estar opcionalmente reemplazado por NR⁹, O o S y la amina cíclica está opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxil fenilo, bencilo u oxo;

R^{3a} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxilo;

R^a es (a) hidrógeno o alquilo C₁₋₃ o (b) R¹ y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, fenilo, bencilo u oxo;

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₁₀, (c) haloalquilo C₁₋₆, (d) arilo o aril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos (e) heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos en donde dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en isoxazol, piridinilo, piridona, N-alquil C₁₋₃-piridona, pirimidinilo, pirazinilo, pirazol, N-alquil-pirazolilo, N-bencilpirazolilo, tiazolilo, N-alquil C₁₋₆ triazolilo y 2-oxo-

tetrahidroquinolin-6-ilo, (f) heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₆ en donde dicho heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, N-alquil C₁₋₆ piperidinilo y N-alquil C₁₋₆-2-oxo-pirrolidinilo, (g) cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo, (h) heteroalquilo C₁₋₆, (i) acilo C₁₋₆ y (j) hidroxialquilo C₁₋₆;

cada **R^g** es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

cada **R^h** y **Rⁱ** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo o morfolinilo cada uno opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo cuyo anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno o haloalquilo C₁₋₃;

en donde:

cada uno de dicho arilo y cada uno de dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, hidroxilo, haloalcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, acilamino C₁₋₆, ciano, nitro, ariloxi opcionalmente sustituido o cianoalquilo C₁₋₃;

cada uno de dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₃ o halógeno;

cada uno de dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano u oxo;

cada uno de dicho heteroalquilo está opcionalmente sustituido con fenilo, bencilo o haloalquilo C₁₋₃; o, un tautómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

Z y **Z¹** son N;

Z² es **NR^aCR¹R²Ar**;

Z³ es CH₂;

R¹, **R^{3a}**, **R^{3b}** y **R^a** son hidrógeno;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, (CH₂)₁₋₃**NR^cR^d**, pirrolidin-2-ilo, N-alquilo C₁₋₃, pirrolidin-2-ilo o heteroarilo; y,

R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un heterociclilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que **R²** es pirazolilo, N-alquil C₁₋₃ pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo o N-C₁₋₃ triazolilo;

o

R¹ es hidrógeno y **R²** es pirrolidinilo o N-alquil C₁₋₃-pirrolidinilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

Z y **Z¹** son N;

Z³ es CH₂;

Z² es **NR^aCR¹R²Ar**;

R¹, **R⁴** y **R^a** son hidrógeno;

Ar es heteroarilo opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, (CH₂)₁₋₃**NR^cR^d**, pirrolidin-2-ilo, N-alquilo C₁₋₃, pirrolidin-2-ilo o heteroarilo;

R^{3a} y **R^{3b}** son hidrógeno; y,

R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo o heterociclilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

Z y **Z¹** son N;

Z² es **II**;

Z³ es CH₂;

R^{3a} y **R^{3b}** son hidrógeno; y,

R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo, o heterociclilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que

(i) **X** es CH₂**NR^eCH₂**, **Y¹** es **Ar** y **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido;

o

(ii) **X** es CH₂**NR^eCH₂**, **Y¹** es **-OAr** y **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido; o

(iii) **X** es (CH₂)₃, **Y¹** es **Ar** y **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido

^o
(iv) **X** es (CH₂)₃, **Y¹** es **OAr** y **Ar** es fenilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que **Z** es N y **Z¹** es CH.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que:

Z² es **NR^aCR¹R²Ar**;

R¹, **R^a**, **R^{3a}** y **R^{3b}** son hidrógeno;

R² es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido; y,

R^b es alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo, o heterociclilo.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 6(i), 6(ii) u 8 en el que **R^b** es tetrahidropirano, hidroxialquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que **Z³** es O, **Z** es **CR⁴**, y **R^{3b}** y **R^{3b}** son hidrógeno.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

[(S)-(3,4-Dicloro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-isoxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(S)-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(R)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

(S)-3-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-metil-amino-butan-1-ona;

[(1S,2S)-1-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(1S,2R)-1-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 5-hidroxi-2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(R)-1-(4-Cloro-2,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

[(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-

- pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 5 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 10 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metoxi-propil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 15 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 20 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [1-(3,4-Dicloro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-etoxi-piridin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 25 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-piridin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 30 [(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 35 [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 40 [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 45 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 Éster de (S)-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carbonil]-amino]-etilo del ácido acético;
 50 [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-(3,4-Dicloro-fenil)-(R)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5,5-difluoro-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 55 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 5,5-difluoro-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 60 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 5,5-difluoro-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 Éster de (S)-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carbonil]-amino]-etilo del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico;
 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 65 Éster de (S)-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-

- carbonil]-amino)-etilo del ácido metoxi-acético;
 [(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 5 [(R)-1-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-ciano-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((R)-2-fluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 10 [(S)-(3,4-Dicloro-fenil)-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(1S,2S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2,3-dihidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(1S,2S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2,3-dihidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 15 [(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 20 [(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 Éster de (S)-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carbonil]-amino)-etilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
 [(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 25 [(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 30 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-3-Amino-1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 35 [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 40 [1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 45 [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-3-metilamino-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 50 [(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 55 [(4-cloro-3-Fluoro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-3-Acetilamino-1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-((S)-5,5-Dimetil-pirrolidin-2-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 60 [(S)-((S)-1-Acetil-pirrolidin-2-il)-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 65 [(1S,2S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

- 3,4-Dicloro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(1S,2R)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-butil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 5 [1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroximetil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [4-(3,4-Dicloro-fenil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 10 3-Cloro-4-ciano-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- ((R)-1-Fenil-propil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(4-Trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 15 [(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(4-Trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 4-Ciano-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 ((R)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-3-Ciano-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-3-Ciano-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 30 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metanosulfonil-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metanosulfonil-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 35 [1-(1H-Indol-6-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-3-Ciano-1-(4-di-fluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (2-Trifluorometil-pirimidin-5-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 [3-Amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metil-amino-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butan-1-ona;
- 45 (S)-3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-metilamino-butan-1-ona;
- (1H-Indol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 50 [(R)-3-Amino-1-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(4-Cloro-fenil)-3-metil-amino-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-3-Amino-1-(3-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 [(R)-3-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3S,4R)-4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 60 [(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3S,4R)-4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-etil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 65 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-

- 6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3S,4R)-4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 5 [(3S,4R)-4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 10 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 ((S)-2-Fenil-pirrolidin-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 ((R)-2-Fenil-pirrolidin-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 [2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 15 [2-(3-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 [2-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 (2-Fenil-azetidín-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 [(R)-2-(2,5-Difluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 20 (2-Bencil-pirrolidin-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 (2-Piridin-3-il-pirrolidin-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 [2-(Tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-[2-tiazol-2-il-pirrolidin-1-il]-metanona;
 (2-Fenil-piperidin-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 (2-Fenil-piperazin-1-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 25 (3-Fenil-morfolín-4-il)-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 [1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-pirrolidin-2-il-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-morfolín-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 30 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3S,4R)-4-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 35 [(3S,4R)-4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
 40 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [4-(4-Cloro-3-fluoro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 45 [4-(3,4-Difluoro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(4-Cloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 50 N-((R)-1-(3,4-Diclorofenil)etil)-2-((2S,4R)-2-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
 N-((S)-1-(3,4-Diclorofenil)(oxazol-5-il)metil)-2-((3S,4S)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida;
 4-Amino-3-(4-cloro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butan-1-ona;
 55 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 60 (S)-4-Amino-3-(4-cloro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butan-1-ona;
 (4-Fenil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-2-Amino-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 65 [1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metil-amino-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-[2-(6-metil-piridin-2-il)-etilamino]-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 5 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-piridin-3-il-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-[2-(3-cloro-fenil)-etilamino]-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 10 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 3-(4-Fluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propan-1-ona;
- 15 [4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-ciclopentilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-terc-butilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 3-(3-Fluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propan-1-ona;
- 3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propan-1-ona;
- 3-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propan-1-ona;
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propan-1-ona;
- 3-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propan-1-ona;
- 30 [(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-metil-carbamoil-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-etilamino-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 35 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-isobutilamino-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-metilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etilamino]-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-isobutilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 50 [3-Amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [3-Amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metilamino-etil]-amida del ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(1S,2S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-metoxi-etilamino)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 60 [(S)-2-Acetilamino-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metanosulfonilamino-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 65 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-acetilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 5 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-amino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 4-Amino-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butan-1-ona;
- 4-Amino-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butan-1-ona;
- 10 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-(pirimidin-2-ilamino)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-(pirimidin-4-ilamino)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(1S,2S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 15 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-piridin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-cloro-piridin-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-piridin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 [(S)-(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 30 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metilamino-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 35 [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metilamino-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [3-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-metil-pirimidin-5-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- ((1S,2S)-2-Hidroxi-indan-1-il)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 [1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-2-metil-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 50 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(pirimidin-5-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 60 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- ((S)-1-Hidroximetil-2-fenil-etil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 65 [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-1-hidroximetil-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

- [(S)-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
1-(2-Isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-butan-1-ona;
1-[2-(2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-butan-1-ona;
- 5 [(S)-2-(3,4-Dicloro-fenil)-1-hidroximetil-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 10 [1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-isopropilamino-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 15 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-(4-fluoro-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
[1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-(3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 [1-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-etoxi-etil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-etoxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 30 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropoxi-etil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-8-oxo-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
3-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-hexan-1-ona;
- 35 3-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-hexan-1-ona;
[(S)-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[(S)-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(6-metoxi-piridin-2-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 [(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[(S)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[(R)-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 [(R)-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopentil-metil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-(3-hidroxi-ciclopentilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 50 [1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
2-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-1-(2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-etanona;
- 55 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-(2-ciclopropil-piridin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 60 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
3-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[2-(3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-butan-1-ona;
[(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-(2-metil-piridin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 65 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-8-oxo-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

- [(R)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-3,3-difluoro-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 5 [1-(3,4-Dicloro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-etil-2H-pirazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 10 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4,5-Trifluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 15 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- [1-(3,4-Dicloro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propil]-amida del ácido 2-(3-hidroxi-ciclopentilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 [1-(3,4-Dicloro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propil]-amida del ácido 7-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 [1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 30 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 35 [2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 4-Cloro-3-trifluorometoxi-bencilamida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 [(1S,2S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(1S,2S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- [2-(4-Cloro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 [(R)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-metoxi-etil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 50 4-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 3-Trifluorometil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 3-Cloro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 4-Cloro-2-fluoro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 2,3-Dicloro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 60 4-Cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 3-Cloro-4-trifluorometoxi-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 65 [(R)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;

- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 7-isopropilamino-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 5 [(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (Benzooxazol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 10 (Benzotiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 15 [(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (2-Fenil-ciclo-propil)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (2-Fenil-ciclopropil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 8-fluoro-7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 3-Cloro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 2-Cloro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 4-Cloro-3-metil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 4-Trifluorometilsulfanil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 30 3-Cloro-4-metoxi-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 3-Cloro-4-metil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 4-Difluorometoxi-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 35 3-Acetilamino-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 4-Ciano-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 4-Metilsulfanil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (1H-Indol-6-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 (1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [4-(4-Trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [4-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 50 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- [4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- [1-(1H-Benzoimidazol-2-il)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 60 (1-Benzotiazol-2-il-etil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-isopropilamino-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- [4-(3,4-Difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 65 [4-(4-Trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

- [1-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [4-(4-Trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 7-isopropilamino-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 5 (1-Benzotiazol-2-il-etil)-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(1H-Benzimidazol-2-il)-etil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 10 [(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-4-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-4-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 15 3-Fluoro-4-metoxi-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 4-Metil-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-metoxi-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 4-(Ciano-dimetil-metil)-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 4-Cloro-3-metoxi-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 (1H-Indol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- 30 4-Difluorometoxi-bencilamida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (1H-Indol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 35 (1H-Indol-7-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (1-Metil-1H-indol-6-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (1H-Indol-6-ilmetil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3S,4R)-1-Bencil-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(5-Cloro-pirimidin-2-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 [(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(1R,2R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metoxi-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 50 [(S)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 [1-(5-Cloro-pirimidin-2-il)-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 60 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
- [(1S,2R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metoxi-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 65 [(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

- [(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3S,4R)-1-(2,2-Difluoro-etil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 5 [(3S,4R)-4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-o-tolilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 10 {(R)-1-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-etil}-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3,4-Dicloro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 (1H-Indol-6-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 15 [(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3,4-Dicloro-fenil)-(2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 20 [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((R)-2-fluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-fluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 25 (5-Fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 (5-Fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-(3,4-Dicloro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 30 [(S)-(3,4-Dicloro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-isoxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 35 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 (Oxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 4-Ciano-3-fluoro-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 40 (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3S,4R)-4-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-o-tolilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 45 [(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 Bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 50 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-cloro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 55 ((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 4-Fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 60 (5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 (Pirimidin-5-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 (6-Trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 65 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-

- pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 4-Ciano-3-fluoro-bencilamida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 5 4-Ciano-3-fluoro-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 (6-Metoxi-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 10 [(R)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 15 [(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 ((R)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 ((R)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 20 3-Ciano-4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(6-Metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(6-Metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 25 [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 30 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(1H-Indol-6-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(1H-Indol-6-il)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 35 ((R)-1-Fenil-propil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 40 [(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 3-Ciano-bencilamida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 Ciclohexil-metil-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 45 ((R)-1-Ciclohexil-etil)-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 50 [(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 55 [(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(5-cloro-pirazin-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 60 [(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-5-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridina-2-carboxílico;
 65 [(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-morfolin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-

- d]pirimidin-7-carboxílico;
 (2-Piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidin-7-il]-metanona;
 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 5 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-oxazol-5-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-piperidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 10 [(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-(R)-piperidin-2-il-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-piperidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 15 [(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-(R)-piperidin-2-il-etil]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-piperidin-4-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-morfolin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 20 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(5-cloro-pirazin-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 3-[1-[2-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carbonil]-pirrolidin-2-il]-benzonitrilo;
 [(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-(R)-piperidin-2-il-etil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 25 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-etilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 30 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(5-cloro-pirazin-2-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-etilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 {(R)-1-[4-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-fenil]-propil}-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 35 Metil-(1-fenil-etil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 40 [(S)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 45 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 50 [(3S,4R)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroximetil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 55 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-fluoro-1-fluorometil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-oxazol-5-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(2-metil-oxazol-5-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 60 ((R)-1-Ciclohexil-etil)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 4-Fluoro-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 4-Cloro-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 65 4-Trifluorometil-bencilamida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

- [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 5 [(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 10 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 15 [(R)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(3,3,3-trifluoro-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 [1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-3-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (2-Fenoxi-etil)-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 30 [(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4,4-difluoro-ciclohexilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 35 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(4,4-difluoro-ciclohexilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3S,4R)-1-Cianometil-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 [(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 50 [(R)-1-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 [(R)-1-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(4-Ciano-3-metil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(4-Ciano-3-metil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 60 [(R)-1-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 65 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;

- [4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-amida del ácido 2-isopropilamino-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 5 [(R)-1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 10 [(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 15 [(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 [3-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [4-(4-Fluoro-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3-hidroxi-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 30 [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 35 2-(4-Metil-2-fenil-piperazin-1-il)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona;
- 2-(4-Metil-2-fenil-piperazin-1-il)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona;
- 2-[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-1-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona;
- 40 2-[2-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona;
- 2-[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-1-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona;
- [(R)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(3-hidroxi-ciclobutilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 50 [(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 [4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2-fluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2,2-difluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 60 [(S)-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(R)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 2-((S)-3-Fenil-morfolin-4-il)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona;
- 2-((R)-3-Fenil-morfolin-4-il)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-etanona;
- 1-[2-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona;
- 65 1-[2-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona;

- [4-(4-Difluorometoxi-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(2,2-difluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3S,4R)-4-(4-Difluorometoxi-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 5 [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-metil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 10 [2-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [4-(3-Cloro-4-ciano-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-3-metoxi-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 15 [(S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-3-metoxi-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-((S)-1-hidroximetil-3-metoxi-propilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 [(S)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-2-((R)-1-ciclopropil-etilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-3-Ciano-1-(4-difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-((R)-1-ciclopropil-etilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (S)-2-((R)-1-ciclopropil-etilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 25 [4-(4-Cloro-3-fluoro-fenoxi)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [4-(3-Cloro-4-ciano-fenoxi)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 30 [1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-(2-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 35 [2-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3S,4R)-4-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 40 [(3S,4R)-4-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(R)-3-Ciano-1-(4-difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- (1-Metil-4-fenil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 45 [1-(3-Ciano-4-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3-Cloro-4-etoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 50 [1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-butil]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(2-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [1-(3-Ciano-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 55 [(R)-3-Ciano-1-(4-difluorometoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 60 [(S)-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [(3S,4R)-4-(3,4-Difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
- [4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 65 [(R)-1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido (R)-2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;

- 5 [(S)-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil] -amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 10 [4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 15 [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(S)-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 10 [(S)-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-metil]-amida del ácido (R)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(R)-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 15 [(3-Ciano-4-metoxi-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 [(3-Ciano-4-metoxi-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
 20 [(R)-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-amida del ácido 2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico;
- 20 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la inhibición de la actividad de proteína quinasa ERK en un paciente que lo necesite.
- 25 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento o la mejora de la gravedad de un trastorno hiperproliferativo en un paciente que lo necesite, opcionalmente administrado conjuntamente con al menos otro agente quimioterapéutico usado para tratar o mejorar un trastorno hiperproliferativo o para su uso en el tratamiento o la mejora de la gravedad de un trastorno inflamatorio en un paciente que lo necesite.
- 30 14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que dicho trastorno hiperproliferativo se selecciona entre el grupo que consiste en adenoma, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma epidérmico, carcinoma folicular, cáncer del tracto genitourinario, glioblastoma, enfermedad de Hodgkin, cánceres de cabeza y cuello, hepatoma, queratoacantoma, cáncer de riñón, carcinoma macrocítico, leucemias, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón, trastornos linfoides, melanoma y cáncer de piel no melanoma, síndrome mielodisplásico, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, carcinoma papilar, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, carcinoma microcítico, cáncer testicular, tetracarcinomas, cáncer de tiroides y carcinoma indiferenciado;
- 35 o
 40 en donde dicho trastorno hiperproliferativo es cáncer colorrectal; o
 en donde dicho trastorno hiperproliferativo se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia mielógena aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple y leucemia mieloide
 o
 45 en donde el trastorno inflamatorio se selecciona entre artritis, dolor de la parte inferior de la espalda, enfermedad inflamatoria del intestino y reumatismo.
15. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un vehículo, un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptables.