

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 248**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2014 PCT/US2014/010400**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14110000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2014 E 14702336 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2943494**

54 Título: **Derivados de pirimidina pirido- o pirrolo-fusionados como inhibidores de autotaxina para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

11.01.2013 US 201361751363 P

12.03.2013 US 201361777201 P

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

05.10.2017

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**BEAUCHAMP, THOMAS JAMES;
DAO, YEN;
JONES, SPENCER BRIAN;
NORMAN, BRYAN HURST y
PFEIFER, LANCE ALLEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 636 248 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina pirido- o pirrolo-fusionados como inhibidores de autotaxina para el tratamiento del dolor

La presente invención se refiere a compuestos de pirimidina bicíclicos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al uso terapéutico de los mismos. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la autotaxina.

5 Se ha informado que la autotaxina es una enzima que es la fuente del ácido lisofosfatídico (LPA) que regula por aumento las proteínas relacionadas con el dolor a través de uno sus receptores análogos, LPA₁. El LPA es un mediador de lípidos intracelular que tiene influencia sobre múltiples procesos biológicos y bioquímicos. La inhibición dirigida de la biosíntesis de LPA mediada por autotaxina puede proporcionar un mecanismo novedoso para prevenir el dolor neuropático inducido por lesión nerviosa. Se desean compuestos que inhiban la autotaxina para ofrecer una potencial opción de tratamiento a
10 pacientes que necesitan un tratamiento contra el dolor.

Se ha informado que el dolor asociado con osteoartritis (OA) es el síntoma primario que conduce a una discapacidad de las extremidades inferiores en los pacientes con OA. Más de 20 millones de estadounidenses han sido diagnosticados con OA, la artropatía más común. Los tratamientos para el dolor de OA, aprobados actualmente, pueden ser invasivos, pierden eficacia con el uso a largo plazo y pueden no ser adecuados para tratar a todos los pacientes. Se desean
15 opciones de tratamiento adicionales para pacientes que sufren el dolor asociado a OA. Los compuestos que inhiben la autotaxina representan otra posible opción de tratamiento para los pacientes con dolor asociado con la OA.

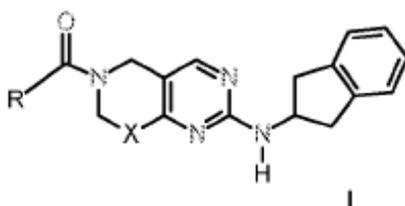
La patente US 7.524.852 ('852) divulga derivados de pirimidina bicíclicos sustituidos como agentes antiinflamatorios.

El documento WO2012024620 divulga compuestos indol como inhibidores de la autotaxina.

Existe una necesidad de compuestos novedosos que proporcionen inhibición de la autotaxina. La presente invención proporciona compuestos novedosos que son inhibidores de la autotaxina. La presente invención proporciona ciertos compuestos novedosos que inhiben la producción de LPA. Se desean compuestos inhibidores de la autotaxina para proporcionar tratamientos para las afecciones mediadas por autotaxinas, tales como el dolor y el dolor asociado con la
20 OA.

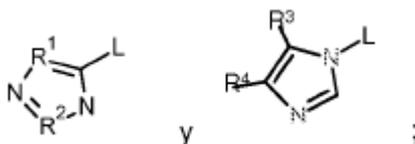
La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:

25



30 en la que X es un enlace o CH₂;

R se selecciona de entre el grupo que consiste en



35 R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en CH y N;

R³ es H o CH₃;

R⁴ es H o CH₃;

L se selecciona de entre el grupo que consiste en -O(CH₂)₃-, -C(O)NH(CH₂)₂-, -CH₂C(O)NH(CH₂)₂-,
40 -(CH₂)₃N(C(O)CH₃)CH₂-, -(CH₂)₂N(C(O)CH₃)CH₂-, -(CH₂)₃NH-, -(CH₂)₂OCH₂-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₂NHCH₂-, -(CH₂)₃O- y -CH₂O(CH₂)₂-;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona también un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento para tratar el dolor en un paciente, que comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un

compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención proporciona también un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento para tratar el dolor asociado con la osteoartritis en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia, en particular para el tratamiento del dolor o para el tratamiento del dolor asociado con la OA. Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor asociado con la OA.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención abarca también intermedios y procesos novedosos para la síntesis de los compuestos de Fórmula I.

- 15 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la invención considerada como aceptable para uso clínico y/o veterinario. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para su preparación son bien conocidas en la técnica. Véase, por ej., P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, Nº 1, Enero de 1977.

- 20 El término "tratamiento" (o "tratar" o "que trata"), tal como se usa en la presente memoria, hace referencia a restringir, ralentizar, detener o revertir el avance o la gravedad de un síntoma, afección o trastorno existente. Los síntomas, afecciones o trastornos pueden presentarse como eventos "agudos" o "crónicos". En un evento agudo, el compuesto se administra al inicio del síntoma, afección o trastorno y la administración se detiene cuando el evento desaparece. Un evento crónico se trata durante el transcurso del trastorno o afección asociado con el síntoma o evento, en el que el tratamiento crónico no depende de una manifestación particular del síntoma o evento. La presente invención contempla tratamientos tanto agudos como crónicos.

- Los compuestos de la presente invención inhiben la autotaxina y pueden ser útiles para tratar una enfermedad o afección acompañada de un aumento en la autotaxina. Los compuestos de la presente invención inhiben la producción de LPA y pueden ser útiles para tratar una enfermedad o afección acompañada de un aumento en el LPA. Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la biosíntesis del LPA mediada por autotaxinas en comparación con otros mediadores de lípidos de LPA. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar una enfermedad o afección acompañada de un aumento en la unión a LPA₁.

- 30 Tal como se usa en la presente memoria, "paciente" se refiere a un animal que necesita del tratamiento, de manera preferente pero no exclusiva, un mamífero. Una realización preferente es un paciente que es un mamífero, que es preferentemente un ser humano. Otra realización preferente es un paciente que un animal de compañía, tal como un perro, gato o ave.

- 40 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" hace referencia a la cantidad o dosis del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tras una administración simple o múltiple al paciente proporciona el efecto deseado en el paciente diagnosticado o bajo tratamiento. Se entenderá que la cantidad de agente activo administrada en realidad será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el agente activo real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente u otras circunstancias relevantes.

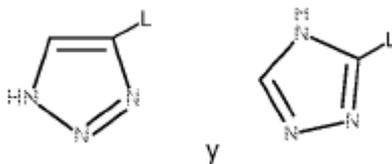
- 45 Un compuesto de la presente invención se formula preferentemente como una composición farmacéutica administrada por medio de cualquier vía que convierta el compuesto en biodisponible. Más preferentemente, dichas composiciones son para la administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y los procedimientos para prepararlas son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy. Editor, vigésimo primera edición, Lippincott. Williams & Wilkins. 2006).

El especialista apreciará que la estructura



abarca todas las formas tautómeras. Para evitar dudas, la estructura abarca isómeros que se convierten de unos a otros fácilmente mediante una tautomerización. La estructura abarca, por ejemplo, los tautómeros

5

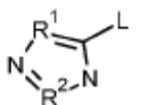


10

Los compuestos de Fórmula I son particularmente útiles en los procedimientos de tratamiento de la invención, pero ciertos grupos, sustituyentes y configuraciones son preferentes para los compuestos de Fórmula I. Los párrafos siguientes describen dichos grupos, sustituyentes y configuraciones preferentes. Se entenderá que estas preferencias son aplicables tanto a los procedimientos de tratamiento como a los nuevos compuestos de la invención.

Es preferente que R sea

15



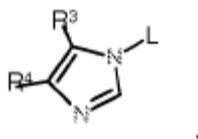
Es preferente que R¹ sea CH.

Es preferente que R² sea N.

Es preferente que cuando E¹ es CH y R² es N, L sea (CH₂)₂OCH₂ o O(CH₂)₃.

Es preferente que cuando R es

20



R³ y R⁴ sean cada uno H.

25

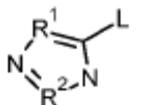
Es preferente que solo uno de entre R³ y R⁴ sea CH₃.

Es preferente que X sea un enlace.

Es preferente que X sea CH₂.

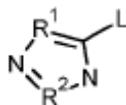
Es especialmente preferente que X sea un enlace y L sea -(CH₂)₃NH-. Es preferente que X sea un enlace, R sea

30

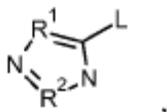


R¹ sea CH, y L sea -(CH₂)₂OCH₂- o (CH₂)₂OCH₂ y sus sales. Es especialmente preferente que X sea un enlace y L sea -(CH₂)₂OCH₂-. Es preferente además que X sea un enlace, y L sea -CH₂O- y R sea

35

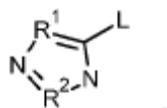


Es preferente que X sea CH₂, R sea



R¹ sea CH, R² sea N, L sea -(CH₂)₂OCH₂- o (CH₂)₂OCH₂ y sus sales.

5 Es especialmente preferente que X sea CH₂ y L sea -(CH₂)₂OCH₂- y R sea



Los compuestos preferentes son:

10 H-{3-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-oxopropil}-2-(1H-imidazol-1-il)acetamida, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilo, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-5-(1H-imidazol-1-il)pentan-1-ona, 3-(1H-imidazol-1-il)propilo, 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]etanona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preferentes son:

20 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi]etanona, 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pentan-1-ona, 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetoxi)propan-1-ona, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 3-(1H-tetrazol-5-il)propilo, 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-[[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]amino]etanona, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-n-[3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxamida, N-{2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil-N-[3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]acetamida, N-{2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil}-n-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]acetamida, N-{3-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-oxopropil}-2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetamida, N-{3-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-oxopropil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preferentes son:

30 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-5-(1H-tetrazol-5-il)pentan-1-ona, 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-[[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil]amino]etanona, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-(1H-tetrazol-5-il)propilo, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-N-[3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-(1H-imidazol-5-il)propilo, 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-5-iloxi)butan-1-ona, 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi]etanona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos especialmente preferentes son:

40 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi]etanona y 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi]etanona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preparaciones y Ejemplos

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos ilustran adicionalmente la invención y representan una síntesis típica del compuesto de la invención. Debería entenderse que las Preparaciones y Ejemplos se exponen a modo ilustrativo y no limitativo, y que una persona con conocimientos en la materia puede realizar diversas modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones. En los esquemas que se presentan a continuación, todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, son tal como se han definido anteriormente. Ciertos centros estereoquímicos se han dejado sin precisar y ciertos sustituyentes se han eliminado en los esquemas siguientes en aras de la claridad y no se pretende que

limiten en modo alguno la enseñanza de los esquemas. Además, los isómeros, enantiómeros o diastereómeros individuales pueden ser separados o resueltos por una persona con conocimientos ordinarios en la materia en cualquier punto conveniente en la síntesis de los compuestos de Fórmula I mediante procedimientos tales como técnicas de cristalización selectivas o cromatografía quiral (véase, por ejemplo, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel y S.H. Wilen "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994). Los reactivos y los materiales de partida están generalmente disponibles para una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Otros pueden prepararse mediante técnicas estándares de química orgánica y heterocíclica que son análogas a la síntesis de compuestos estructuralmente similares y a procedimientos conocidos descritos en las Preparaciones y Ejemplos siguientes, incluyendo cualquier procedimiento novedoso.

5

A menos que se indique lo contrario, los compuestos ilustrados en la presente memoria se nombran y se enumeran usando ACDLABS o Symyx Draw 3.2.

10

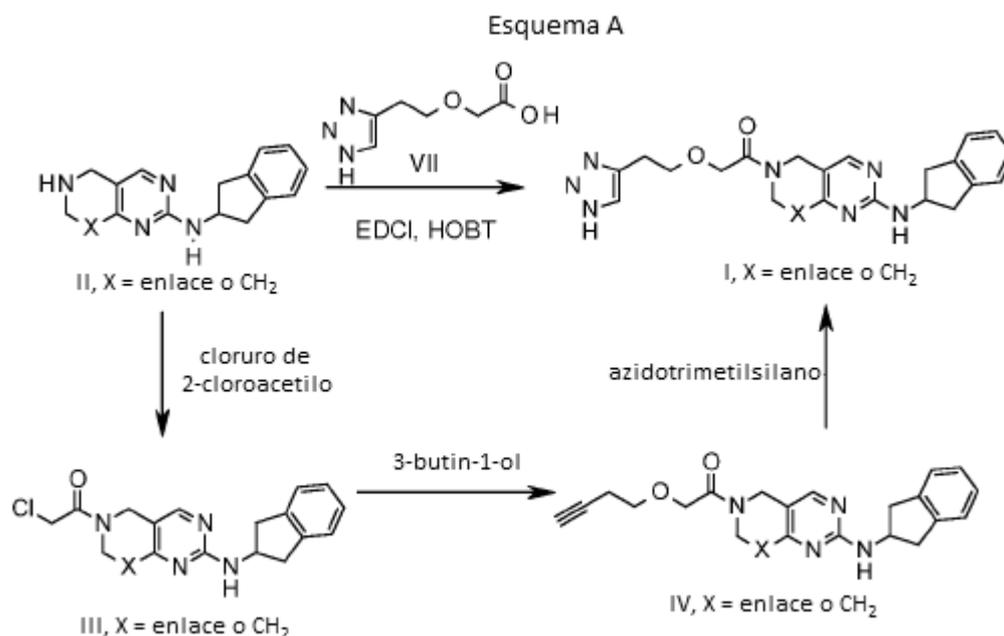
Generalmente, un compuesto de la Fórmula I en la que X es un enlace o CH₂ puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula II. Más específicamente en el Esquema A, un compuesto de la Fórmula II, en la que X es un enlace o CH₂ se acopla con un compuesto de la Fórmula VII en presencia de una carbodiimida, 1-hioxibenzotrazol y una base tal como trietilamina para proporcionar un compuesto de la Fórmula I, en la que X es un enlace o CH₂. Los solventes adecuados incluyen diclorometano.

15

Alternativamente en el Esquema A, un compuesto de la Fórmula I en la que X es un enlace o CH₂ puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula IV. Más específicamente, un compuesto de la Fórmula IV en la que X es un enlace o CH₂ se hace reaccionar con una fuente azida tal como azidotrimetilsilano en presencia de sulfato de cobre (II) en un disolvente tal como dimetilformamida/agua para proporcionar un compuesto de la Fórmula I en la que X es un enlace o CH₂. Un compuesto de la Fórmula IV en la que X es un enlace o CH₂ puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula III con 3-butin-1-ol y una base tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano. Un compuesto de la Fórmula III en la que X es un enlace o CH₂ puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula II con cloruro de 2-cloroacetilo y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano.

20

25



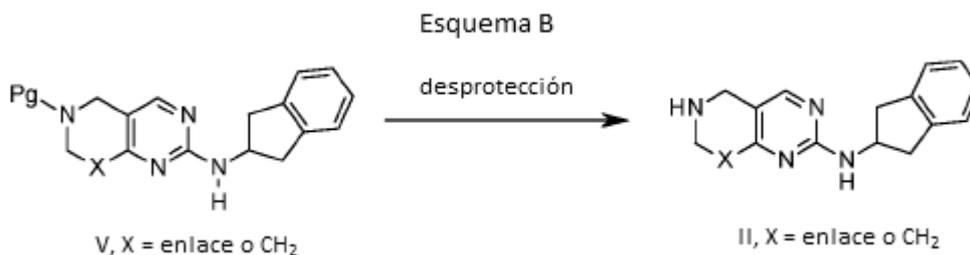
30

35

Tal como se muestra en el Esquema B, un compuesto de la Fórmula II en la que X es un enlace o CH₂ puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula V en la que Pg es un grupo protector de amina. Más específicamente, un compuesto de la Fórmula V en la que X es un enlace o CH₂; y Pg es ter-butoxicarbonilo que se hace reaccionar con un ácido tal como ácido clorhídrico en un disolvente tal como tetrahidrofurano para proporcionar un compuesto de la Fórmula II en la que X es un enlace o CH₂.

40

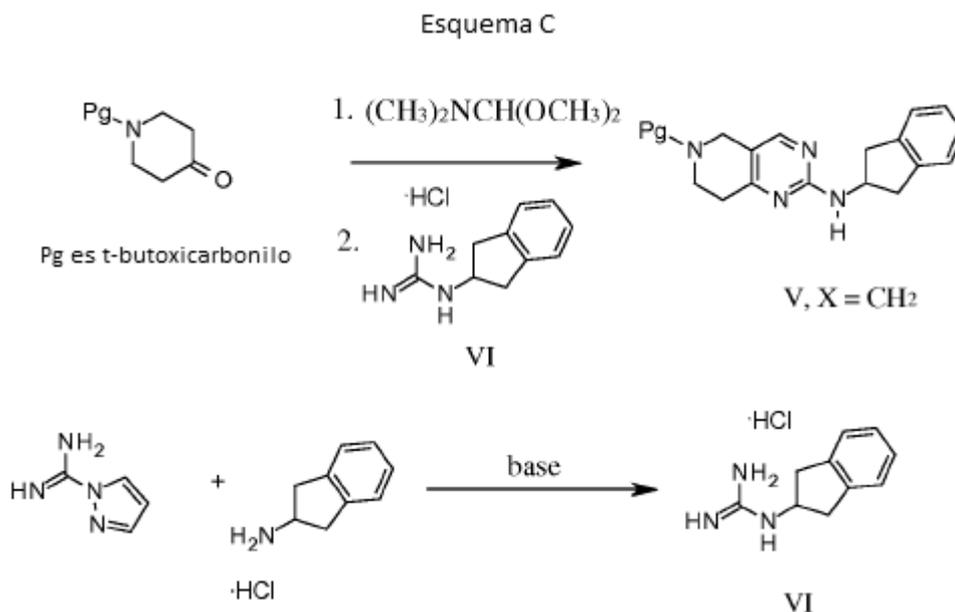
5



10

En el Esquema C, un compuesto de la Fórmula V en la que X es CH₂; y Pg es ter-butoxicarbonilo puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula VI. Más específicamente, se hace reaccionar N-ter-butoxicarbonil-4-piperidona secuencialmente con (CH₃)₂NCH(OCH₃)₂ en un disolvente tal como dimetilformamida, y a continuación con un compuesto de la Fórmula VI, una base tal como carbonato de potasio en un co-disolvente tal como etanol para proporcionar un compuesto de la Fórmula V en la que X es CH₂ y Pg es ter-butoxicarbonilo. Un compuesto de la Fórmula VI puede prepararse haciendo reaccionar clorhidrato de 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina y clorhidrato de 1H-pirazolo-1-carboximidamida con una base tal como diisopropilamina en un disolvente como acetonitrilo.

15

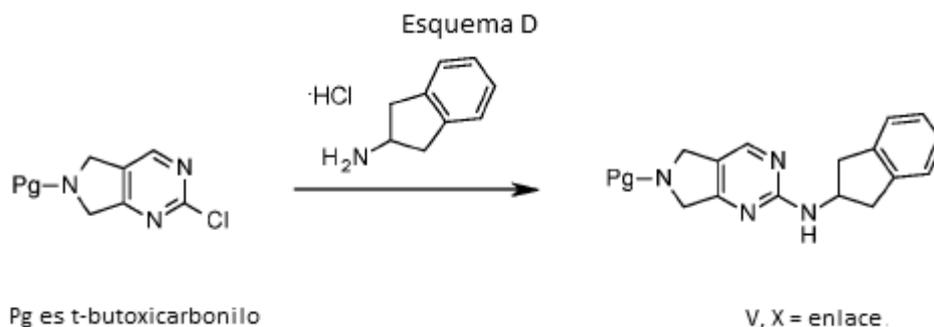


25

30

En el esquema D, un compuesto de la Fórmula V en la que X es un enlace y Pg es un grupo protector de amina tal como ter-butoxicarbonilo puede prepararse haciendo reaccionar 2-cloro-5,7-dihidro-6H-pirrololo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de ter-butilo y 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina en presencia de una base tal como N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en un disolvente tal como 1-metilpirrolidin-2-ona.

35



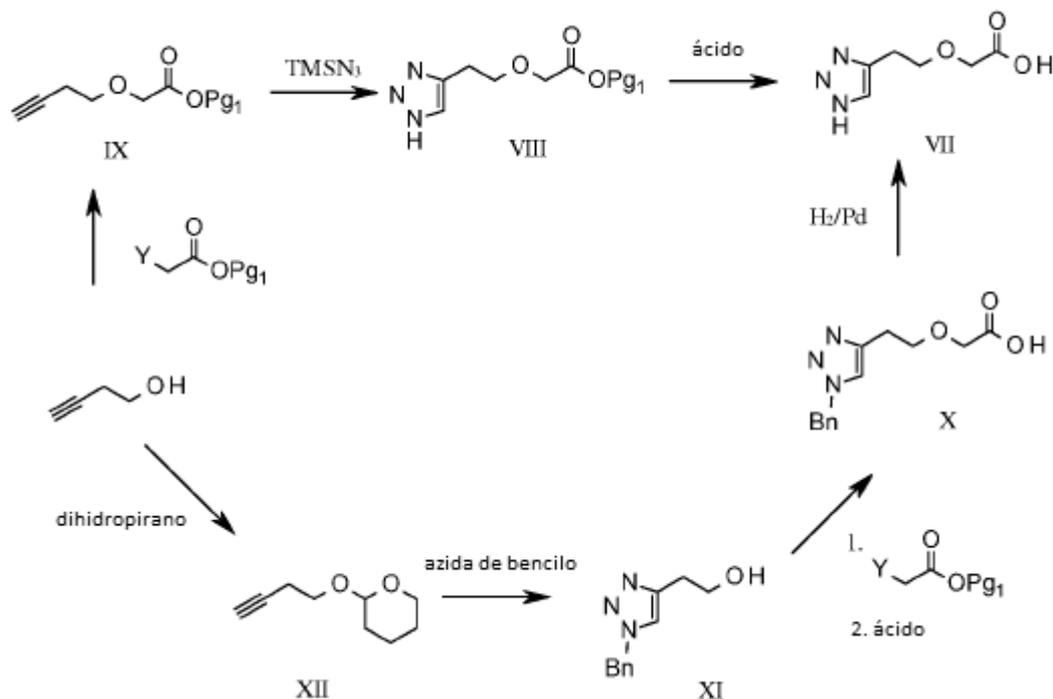
40

Generalmente, un compuesto de la Fórmula VII puede prepararse a partir de 3-butin-1-ol empleando múltiples etapas sintéticas. Más específicamente en el Esquema E, un compuesto de la Fórmula VIII en la que Pg1 es un grupo protector de ácido carboxílico tal como ter-butilo se hace reaccionar con ácido trifluoroacético en un disolvente tal como

diclorometano para proporcionar un compuesto de la Fórmula VII. Un compuesto de la Fórmula VIII puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula IX en la que Pg1 es ter-butilo con una fuente de azida tal como azidotrimetilsilano en presencia de yoduro de cobre (I) en un disolvente tal como dimetilformamida/metanol. Un compuesto de la Fórmula IX en la que Pg1 es ter-butilo puede prepararse haciendo reaccionar 3-butin-1-ol con YCH₂C(O)OPg₁ en la que Y es un grupo saliente adecuado tal como el bromo halógeno, y Pg1 es ter-butilo. La reacción es llevada a cabo manera conveniente con un catalizador de transferencia de fase tal como sulfato de tetrabutilamonio y una base tal como hidróxido de sodio acuoso en un disolvente tal como diclorometano.

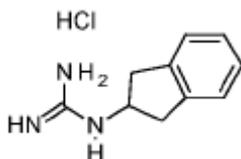
Alternativamente en el Esquema E, un compuesto de la Fórmula VII puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula X con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición tal como cloruro de paladio (II) en un disolvente tal como alcohol isopropílico/agua. Un compuesto de la Fórmula X puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula XI con YCH₂C(O)OPg₁ en la que Y es un grupo saliente adecuado tal como bromo halógeno, y Pg1 es ter-butilo. La reacción se lleva a cabo de manera conveniente con un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de tetrabutilamonio y una base tal como hidróxido de sodio acuoso en un disolvente tal como diclorometano. El intermedio de éster de ter-butilo se trata con un ácido tal como ácido clorhídrico para proporcionar un compuesto de la Fórmula XII con cloruro de isopropilmagnesio y azida de bencilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano. Un compuesto de la Fórmula XII puede prepararse haciendo reaccionar 3-butin-1-ol con dihidropirano en presencia de un ácido orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico. La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente tal como diclorometano.

Esquema E



Preparación 1

Síntesis de clorhidrato de 1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)guanidina



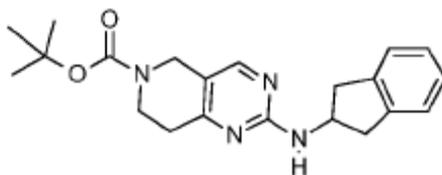
Agitar la solución de clorhidrato de 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina (197 g; 1,08 equiv; 1,16 moles), clorhidrato de 1H-pirazolo-1-carboximidamida (158 g; 1,00 equiv; 1,08 moles) y diisopropiletamina (400 g; 2,87 equiv; 3,09 moles; 539,74 ml) en acetonitrilo (2 l) a 62°C durante 2 horas, tiempo durante el cual un sólido de color blanco precipita. Enfriar la mezcla a 25°C, a continuación, filtrar y lavar con 300 ml de acetonitrilo y 300 ml de éter metil ter-butílico. Secar el producto al aire a 25°C durante 1 hora para proporcionar el compuesto del título (200 g, 87%) como un sólido de color

blanco: MS (m/z): 176 (M + 1).

Preparación 2

Síntesis de 2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de ter-butilo.

5



10

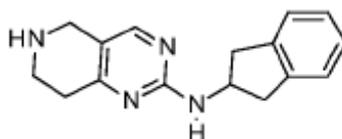
15

Agitar una solución de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (224 g; 2,15 equiv; 1,88 moles; 250,98 ml) y N-t-butoxicarbonil-4-piperidona (250 g; 1,44 equiv; 1,25 moles) en dimetilformamida (1,2 l) a 109°C en N₂ durante 4 horas. Enfriar la mezcla a 25°C y a continuación añadir etanol (700 ml; 12,02 moles; 553,91 g). Añadir clorhidrato de 1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)guanidina (185 g; 1,00 equiv; 873,90 mmoles) y carbonato de potasio (475 g; 3,44 moles) a la mezcla a 25°C en una porción para formar una suspensión blanca. Agitar la mezcla a 80-90°C durante 24 horas, a continuación, enfriar a 25°C y verter la mezcla en 5 l de hielo/agua para obtener una suspensión de color amarillo. Extraer con acetato de etilo (3 x 3 l), y lavar la capa orgánica con 10% de solución de cloruro de litio (3 l), agua (3 l) y solución saturada de cloruro de sodio (3 l). Secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar para proporcionar aproximadamente 300 ml de una solución de color rojo. Filtrar la solución a través un tapón de gel de sílice (10 cm de altura, 5 cm de diámetro) y a continuación concentrar hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como un gel de color rojo (320 g, 100%); MS (m/z): 367 (M + 1).

Preparación 3

20

Síntesis de N-indan-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina.



25

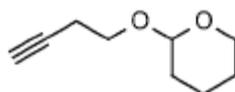
30

Añadir ácido clorhídrico en porciones (900 ml; 5M en agua; 5,17 equiv; 4,50 mol; 1,08 kg) a una solución de 2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de ter-butilo (319 g; 1,00 equiv; 870,48 mmoles) en tetrahidrofurano (1,5 l). Una vez completada la adición, agitar la solución a 50°C durante 1 hora. Enfriar la mezcla a 25°C y a continuación añadir 3 l de éter metil ter-butílico y 1 l de agua. Dejar reposar la solución a 20°C durante 16 horas. Separar las fases y extraer la fase acuosa con diclorometano (2 l). Descartar los extractos orgánicos y ajustar la fase acuosa a un pH 10 usando hidróxido de sodio 4 M. Extraer con acetato de etilo (3 x 3 l) y lavar los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio saturado (2 l). Secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar hasta la sequedad para proporcionar un gel de color rojo. Volver a disolver la sustancia en acetato de etilo (300 ml) y éter de petróleo (200 ml) a 50°C y dejar que precipite durante 24 horas. Filtrar y secar para proporcionar el compuesto del título (85 g, 37%). MS (m/z): 267 (M + 1).

Preparación 4

35

Síntesis de 2-but-3-inoxitetrahidropirano.



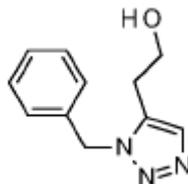
40

Una solución de 3-butin-1-ol (50 g, 1 equiv, 713 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,36 g, 0,01 equiv, 7,13 mmol), y dihidropirano (71,7 ml, 1,10 equiv, 785 mmol) en diclorometano (500 ml) se agitó a 25°C durante 24 horas. A continuación, la solución saturada de bicarbonato de sodio (500 ml) se añade lentamente y la mezcla se extrae con diclorometano (500 ml). El extracto orgánico se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para proporcionar el producto crudo, que se purifica mediante destilación en vacío para proporcionar el compuesto del título (90 g, 82%); 65°C, 0,0013 at.

45

Preparación 5

Síntesis de 2-(3-benciltriazol-4-il)etanol.



5

Añadir cloruro de isopropilmagnesio (368 ml, 736,00 mmol) gota a gota a una solución de 2-but-3-inoxitetrahidropirano (113,50 g, 736,00 mmol) en tetrahidrofurano (1,4 l) a 15°C, manteniendo la temperatura interior a menos de 20°C. Retirar el baño de hielo-agua, permitir que la temperatura suba a 25°C, y mantener a esa temperatura durante 20 minutos para garantizar que la evolución del gas se complete. Calentar la mezcla de reacción a 30-35°C y añadir azida de bencilo (70 g, 525,71 mmol) gota a gota a la mezcla durante 2 horas mientras se asegura que la concentración de azida de bencilo en la mezcla de reacción no aumenta a niveles considerables determinados mediante un procedimiento tal como LCMS. Después de agitar durante 4 horas, enfriar la mezcla de reacción a 25°C e inactivar con cloruro de amonio acuoso y saturado (400 ml) mediante adición gota a gota. Después de agitar durante 16 horas, diluir éter metil ter-butílico (200 ml), separar las capas y agitar la capa orgánica con ácido clorhídrico 3 M (600 ml) durante 4 horas. Cuando se consigue una conversión mayor superior al 98% determinada mediante un procedimiento tal como LCMS, aumentar el pH de la mezcla de reacción a pH >10 mediante la adición de hidróxido de sodio 6 M (aproximadamente 350 ml). Extraer la mezcla resultante con éter metil ter-butílico (3 x 300 ml) y diclorometano (3 x 300 ml). Concentrar las capas orgánicas combinadas en vacío, y purificar el producto crudo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (53 g, 50%) como un sólido blancuzco. MS (m/z): 204,1 (M + 1).

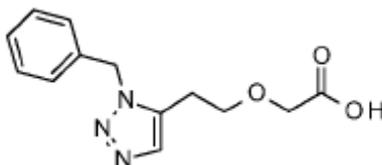
10

15

20

Preparación 6

Síntesis de ácido [2-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-il)etoxi]acético.



25

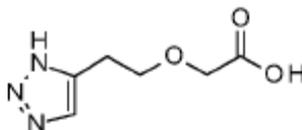
30

35

Cargar 400 ml de 40% p/p de hidróxido de sodio (5,73 mol) a una mezcla de 2-(3-benciltriazol-4-il)etanol (50 g, 246,01 mmol) y cloruro de tetra-N-butilamonio (6,84 g, 24,60 mmol) en diclorometano (400 ml) a 0°C. Añadir éster etílico de ácido bromo-1,1-dimetil acético (62,38 g, 319,81 mmol), y agitar durante 16 horas, dejando que la temperatura aumente a 25°C. Separar la capa y extraer la fase acuosa con diclorometano (2 x 100 ml). Concentrar las capas orgánicas combinadas en vacío para proporcionar 75 g del intermedio 2-(2-(3-bencil-3H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)acetato de ter-butilo como un aceite de color amarillo. Diluir el aceite con 450 ml de tolueno y 150 ml de ácido clorhídrico 6 M, y agitar a 25°C durante 16 horas. Separar las capas y ajustar el pH de la capa acuosa a aproximadamente pH 2,0. Filtrar el sólido de color blanco resultante, enjuagar con agua (2 x 200 ml) para dar el compuesto del título (58 g, 90%) como un sólido de color blanco. MS (m/z): 262,1 (M + 1).

Preparación 7

Síntesis de ácido 2-[2-(1H-triazol-5-il)etoxi]acético.



40

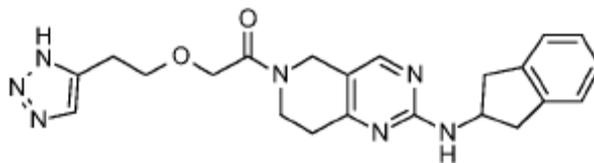
45

Presurizar 1 atmósfera de hidrógeno (g) en un matraz que contiene ácido [2-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-il)etoxi]acético (10,1 g; 1,00 equiv; 38,66 mmoles) y cloruro de paladio (II) (3 g; 16,92 mmoles; 3,00 g) en alcohol isopropílico (300 ml) y agua (60 ml). Mantener el matraz en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas, a continuación, filtrar a través de Celiten™ y concentrar. Añadir tolueno (2x50 ml) y concentrar para proporcionar el compuesto del título (7,96 g, 100%). ¹H RMN (d₆-DMSO): 2,86 (t, J = 7 Hz, 2 H), 3,65 (t, J = 7 Hz, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 13,4 - 13,6 (br s, 2 H).

Ejemplo 1

Síntesis de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi]etanona.

5



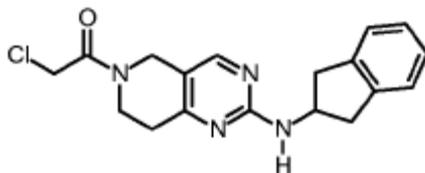
10

Añadir N-indan-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (4,2 g, 15,8 mmol) a una mezcla de ácido 2-[2-(1H-triazol-5-il)etoxi]acético (2,7 g, 15,8 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (3,20 g, 23,7 mmol), y dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (5,44 g, 28,4 mmol) en diclorometano (40 ml) a 25°C. Añadir trietilamina (4,40 ml, 31,6 mmol) a la mezcla de reacción y agitar durante 16 horas. Lavar con agua (2 x 50 ml) y concentrar la capa orgánica. Purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título (4,0 g, 60%) como un sólido. MS (m/z): 420 (M + H).

Preparación 8

Síntesis de 2-cloro-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]etanona.

15



20

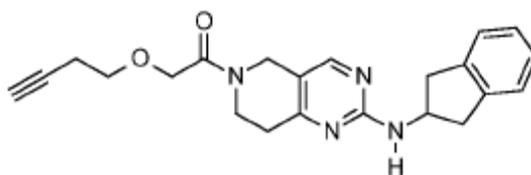
25

A N-indan-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (11,0 g, 41,3 mmol) y trietilamina (7,48 ml, 53,7 mmol) en diclorometano (200 ml), añadir cloruro de 2-cloroacetilo (3,61 ml, 5,13 g, 45,4 mmol) gota a gota durante cinco minutos a 23°C. Agitar durante 30 minutos y verter la mezcla de reacción en 1:1 50% de bicarbonato de sodio acuoso saturado:diclorometano (75 ml). Separar la capa orgánica de la capa acuosa y extraer adicionalmente la capa acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Combinar los extractos orgánicos y secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar. Disolver el residuo en cloroformo (10 ml) y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: 25% de acetato de etilo en hexanos a 100% de acetato de etilo) para dar el compuesto del título (9,75 g, 69%). ¹H RMN (CDCl₃, = rotámetro de amina menor) δ 2,77* (t, 2H), 2,84 (dd, 2H), 2,87 (t, 2H), 3,35 (dd, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,85* (t, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,52* (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,72-4,82 (m, 1H), 5,48-5,64 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 4H), 8,03-8,10 (m, 1H).

Preparación 9

Síntesis de 2-(but-3-in-1-iloxi)-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]etanona.

30



35

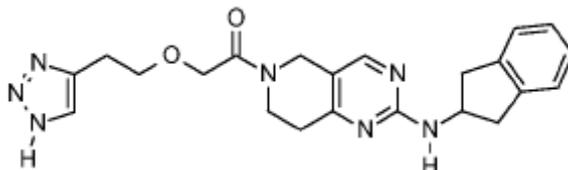
40

A hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 1,58 g, 39,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 23°C, añadir 3-butin-1-ol (7,93 g, 8,59 ml, 113,2 mmol) gota a gota, a continuación, agitar a 23°C durante 20 minutos. Añadir a esta solución 2-cloro-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido(4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]etanona (9,70 g, 28,3 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) a 23°C y agitar durante una hora. Verter la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado al 50%. Separar la capa orgánica y extraer adicionalmente la capa acuosa con éter etílico (x 2) y acetato de etilo (x 2). Combinar los extractos orgánicos y lavar con salmuera, a continuación, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar. Purificar el producto crudo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: 20% de acetato de etilo en hexanos a 100% de acetato de etilo) para dar el compuesto del título (8,16 g, 77%). MS (m/z): 377 (M + 1).

Ejemplo 1a

45

Síntesis alternativa de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi]etanona.

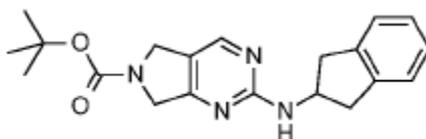


5

Rociar una solución de 2-(but-3-in-1-iloxi)-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]etanona (8,15 g, 21,7 mmol) y sal de sodio de ácido L-ascórbico (8,58 g, 43,3 mmol) en dimetilformamida (60 ml) y agua (60 ml) con nitrógeno durante 10 minutos, a continuación, evacuar y volver a llenar con nitrógeno tres veces. Añadir sulfato de cobre (II) pentahidratado (1,08 g, 4,33 mmol) y calentar a 90°C, a continuación, añadir azidotrimetilsilano (23,1 ml, 20,0 g, 173 mmol) gota a gota y agitar durante 1 hora. Enfriar la mezcla de reacción a 23°C y verter en agua (50 ml). Extraer esta mezcla con acetato de etilo (4 x 50 ml). Combinar los extractos orgánicos y lavar con cloruro de sodio acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar. Purificar el producto crudo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: del 0 al 10% de metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3,60 g, 40%). MS (m/z): 420 (M + 1).

15 Preparación 10

Síntesis de ter-butil-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato.



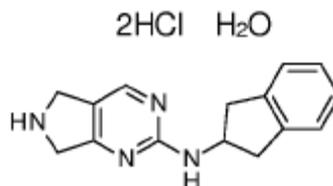
20

Cargar 450 ml (2,58 mol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en una solución a 15°C de 2-cloro-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de ter-butilo (220 g, 860,37 mmol) y 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina (137,7 g, 1,03 mol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (3,6 l). Calentar la mezcla resultante a 80°C durante 16 horas, a continuación, enfriar a 30°C y transferir la mezcla resultante a 5 l de agua a 25°C. Filtrar el sólido resultante y enjuagar la torta de filtrado con agua (2 x 300 ml). Volver a suspender el sólido en acetato de etilo (350 ml) durante 45 minutos a 15°C. Filtrar la suspensión, enjuagar con acetato de etilo (2 x 250 ml) y secar para dar el compuesto del título (226 g, 75%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (d₆-DMSO) 1,45 (s, 9 H), 2,87 (dd, J= 7,2, 15,8 Hz, 2 H), 3,24 (dd, J= 7,2, 15,8 Hz, 2 H), 4,36 (d, 10,4 Hz, 2 H), 4,44 (d, J= 12,8 Hz, 2 H), 4,60 (m, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7,20 (m, 2 H), 7,55 (d, J= 6,8 Hz, 1 H), 8,27 (d, J= 7,2 Hz, 1 H).

25

Preparación 11

30 Síntesis de hidrato de diclorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3, 4-d]pirimidin-2-amina.



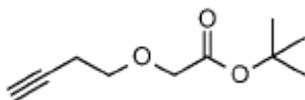
35

Cargar 670 ml de ácido clorhídrico 5 M (3,35 mol) a una solución de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de ter-butilo (226 g, 641,25 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 l) a 17°C, manteniendo la temperatura inferior por debajo de 26°C durante la adición. Calentar la solución resultante a 50°C durante 16 horas, enfriar a 25°C y diluir con 500 ml de agua y 500 ml de éter metil ter-butílico. Separar las capas resultantes y extraer con éter metil ter-butílico (3 x 1 l). Concentrar la fase de agua a un volumen de reacción de aproximadamente 200 ml y filtrar la suspensión resultante. Enjuagar la torta con éter metil ter-butílico (2 x 200 ml) y secar para dar el compuesto del título (177 g, 80%) como un sólido de color marrón claro. MS (m/z): 253,2 (M-2HCl-H₂O+1).

40

Preparación 12

Síntesis de 2-but-3-inoxiacetato de ter-butilo.

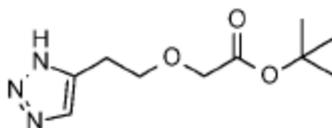


5 Agitar una mezcla de but-3-in-1-ol (6,00 g; 85,60 mmol), sulfato de tetrabutilamonio (2,07 g; 8,54 mmol) e hidróxido de sodio (40% peso/peso; 150 ml) en diclorometano (150 ml) a 0°C. Añadir bromoacetato de ter-butilo (19,34 ml; 128,40 mmol) gota a gota y agitar la mezcla durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Diluir la mezcla de reacción con diclorometano (200 ml) y agua (100 ml), separar las capas, y extraer adicionalmente la capa acuosa con diclorometano (2 x 100 ml). Lavar las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), secar sobre sulfato de sodio anhidro y concentrar para proporcionar el compuesto del título crudo como un aceite de color marrón (11,93 g). Purificar el aceite mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo (mezclas del 0% al 10%) para dar el compuesto del título (11,35 g, 72%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 2,00 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 4,01 (bs, 2H).

Preparación 13

Síntesis de 2-[2-(1H-triazol-5-il)etoxi]acetato de ter-butilo.

15



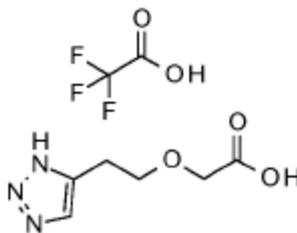
20 Agitar 2-but-3-inoxiacetato de ter-butilo (11,34 g; 61,55 mmol) y yoduro de cobre (I) (584 mg; 3,07 mmol) en una mezcla de dimetilformamida (58,70 ml) y metanol (11,34 ml) a 0°C. Añadir azido(trimetil)silano (12,33 ml; 86,47 mmol) gota a gota y calentar la mezcla a 90°C durante 18 horas.

En un segundo lote, agitar 2-but-3-inoxiacetato de ter-butilo (4,38 g; 23,77 mmol) y yoduro de cobre (I) (226 mg; 1,19 mmol) en una mezcla de dimetilformamida (22 ml) y metanol (6 ml) a 0°C. Añadir azido(trimetil)silano (4,8 ml; 33,66 mmol) gota a gota y calentar la mezcla a 90°C durante 18 horas.

25 Después de enfriar a temperatura ambiente, combinar los productos crudos de los dos lotes y concentrar la mezcla para proporcionar un residuo verdoso. Purificar el producto crudo mediante filtración a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:acetato de etilo (mezclas del 75% al 100%) para dar el compuesto del título (14,15 g, 73%) como un aceite incoloro. MS (m/z): 228.15 (M+1).

Preparación 14

30 Síntesis de ácido 2-[2-(1H-triazol-5-il)etoxi]acético ácido 2,2,2-trifluoroacético.

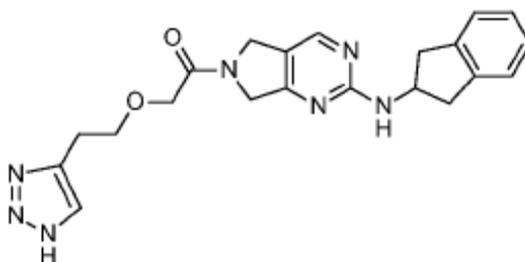


35

Agitar una mezcla de 2-[2-(1H-triazol-5-il)etoxi]acetato de ter-butilo (14,15 g; 62,26 mmol) y ácido trifluoroacético (70,75 ml, 935,69 mmol) en diclorometano (70,75 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. Concentrar la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que contiene ácido trifluoroacético adicional (20,22 g, >100%) como un sólido de color marrón. MS (m/z): 172,05 (M+1).

Ejemplo 2

Síntesis de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi]etanona.



5

Agitar una mezcla de ácido 2-[2-(1H-triazol-5-il)etoxi]acético ácido 2,2,2-trifluoroacético (20,22 g; 70,90 mmol), hidrato de diclorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-amina (27,99 g; 81,54 mmol) y trietilamina (98,83 ml; 709,03 mmol) en dimetilformamida (404,40 ml) a 0°C. Añadir una solución de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (solución al 50% en DMF; 51,89 ml; 81,54 mmol) durante 30 minutos, y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas.

10

Concentrar la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar un residuo. Añadir agua (200 ml) y extraer la mezcla con acetato de etilo (4 x 250 ml) y diclorometano (4 x 250 ml). Lavar las capas orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), a continuación, secar sobre sulfato de sodio anhidro. Filtrar la mezcla y concentrar la solución a presión reducida para proporcionar un sólido de color rojo (25,70 g) que se deposita en acetato de etilo/metanol (mezcla 9:1; 200 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. Filtrar el sólido resultante y lavar con acetato de etilo frío (50 ml) para proporcionar un sólido (aproximadamente 18,2 g) que se vuelve a depositar en acetato de etilo (200 ml) a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, agitar la mezcla durante 1 hora y filtrar el sólido de color rosa pálido resultante.

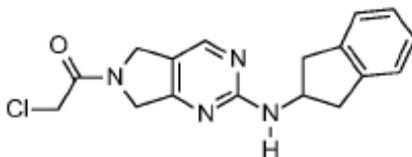
15

Depositar el sólido de color rosa pálido en agua/metanol (mezcla 1:1; 200 ml) y calentar la mezcla a 50°C durante 30 minutos. Añadir solución de hidróxido de amonio (32%; 50 ml) y seguir calentando la mezcla a 50°C durante 30 minutos. Tras enfriar a temperatura ambiente, añadir solución de hidróxido de amonio (32%; 50 ml) adicional y seguir agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. Filtrar el sólido de color gris claro resultante, secar y depositar de nuevo en acetato de etilo (200 ml) durante 1 hora para proporcionar un sólido de color gris claro que se filtra, lava con acetato de etilo (25 ml), y se seca para dar el compuesto del título (12,42 g; 43%) como un sólido de color gris. MS (m/z): 406 (M+1).

25

Preparación 15

Síntesis de 2-cloro-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il]etanona.



30

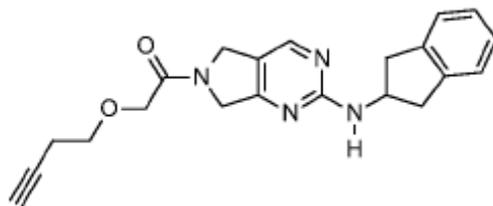
Agitar una suspensión de hidrato de diclorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-amina (14,4 g, 41,9 mmol) y trietilamina (14,3 g, 19,7 ml, 141,4 mmol) en diclorometano (200 ml) a 23°C durante 10 minutos, a continuación, enfriar a -30°C. Añadir cloruro de 2-cloroacetilo (5,49 g, 3,86 ml, 48,6 mmol) durante dos minutos y calentar a 23°C durante 10 minutos. Añadir metanol (5 ml) y retirar el disolvente en vacío. Depositar la mezcla de reacción cruda en metanol (30 ml), añadir 50 g de gel de sílice y retirar el disolvente en vacío. Cargar el residuo resultante en una columna de carga y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: 50% de acetato de etilo en hexanos a acetato de etilo a 10% de metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (11,5 g, 84%). MS (m/z): 329(M+1).

35

Preparación 16

Síntesis de 2-(but-3-in-1-iloxi)-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il]etanona.

40



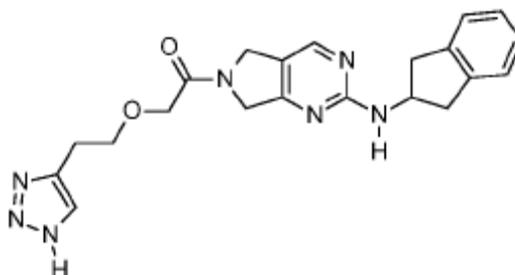
5

A hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 2,06 g, 51,4 mmol) en tetrahidrofurano (86 ml) a 0°C, añadir 3-butin-1-ol (4,64 g, 5,03 ml, 64,3 mmol), a continuación, agitar a 23°C durante 15 minutos. Añadir esta solución a 2-cloro-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il]etanona (8,45 g, 25,7 mmol) en tetrahidrofurano (86 ml) a 0°C y agitar durante cinco minutos. Verter la mezcla de reacción en 50% de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Separar la capa orgánica y extraer adicionalmente la capa acuosa con éter etílico y acetato de etilo (2 x 50 ml cada uno). Combinar los extractos orgánicos y lavar con salmuera, a continuación, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar. Combinar el producto crudo con el producto crudo de una segunda reacción (ejecutar la reacción en condiciones y estequiometría idénticas empleando 2-cloro-1[2-(Indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirroló[3,4-d]pirimidin-6-il]etanona (3,0 g, 9,1 mmol)) y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: 25% de acetato de etilo en hexanos a 100% de acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,90 g, 23%). MS (m/z): 363(M+1).

Ejemplo 2a

Síntesis alternativa de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi]etanona.

20



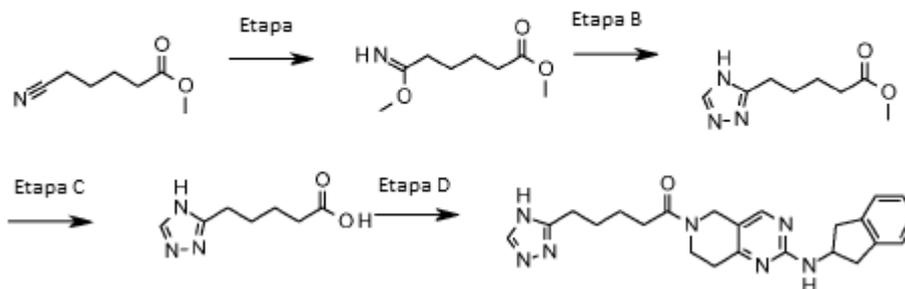
25

Añadir dimetilformamida (27 ml) y agua (27 ml) a un matraz que contiene 2-(but-3-in-1-ilo)-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il]etanona (2,90 g, 8,00 mmol). Añadir sulfato de cobre (II) pentahidratado (400 mg, 1,60 mmol) y sal de sodio de ácido L-ascórbico (3,17 g, 16,0 mmol). Evacuar el matraz y volver a llenar con nitrógeno (x 2), a continuación, añadir azidotrimetilsilano (7,37 g, 8,53 ml, 64,0 mmol) y calentar la reacción a 90°C durante 70 minutos. Enfriar la mezcla de reacción a 23°C y retirar todo el disolvente en vacío. Suspender el residuo en metanol/clorometano y a continuación añadir gel de sílice y eliminar el disolvente en vacío. Cargar este material en una columna de carga y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: 0-9% de metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (980 mg, 30%). MS (m/z): 406(M+1).

30

Esquema F

35

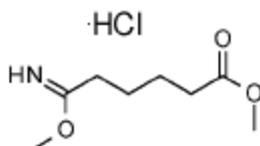


40

Preparación 17

Síntesis de 6-imino-6-metoxi-hexanoato de metilo.

5



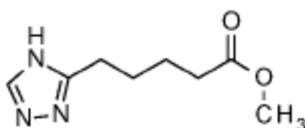
Esquema F, etapa A. Burbujear cloruro de hidrógeno (g) a través de una solución a 0°C de éster metílico de ácido 5-ciano-pentanoico (3,0 ml; 1,00 equiv; 22,02 mmoles) en metanol (5 ml) y éter etílico (10 ml) durante 1 hora. Dejar que la solución se caliente a temperatura ambiente, a continuación, añadir 50 ml de éter etílico, agitar vigorosamente durante 15 minutos, a continuación, filtrar y recoger el precipitado resultante. Lavar el sólido con éter etílico para proporcionar 6-imino-6-metoxi-hexanoato de metilo (3,82 g; 83%): ¹H RMN (DMSO) δ 1,47-1,62 (m, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,56 (s, 3H), 4,03 (s, 3H).

10

Preparación 18

Síntesis de 5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pentanoato de metilo.

15



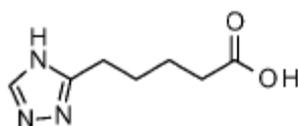
Esquema F, etapa B. Añadir metanol (1 ml) y trietilamina (0,36 ml; 1,0 equiv; 2,58 mmoles) a un matraz que contiene 6-imino-6-metoxi-hexanoato de metilo (0,542 g; 1,00 equiv; 2,58 mmoles), seguido de una solución de formilhidracina (0,155 g 1,0 equiv; 2,58 mmoles) en metanol (3 ml). Agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación, calentar a 70°C durante 3 horas. Concentrar la mezcla, a continuación, diluir con acetato de etilo (30 ml) y filtrar. Concentrar el filtrado para proporcionar 5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pentanoato de metilo (0,498 g; 105%) como un aceite incoloro: MS (m/z): 184 (M+1).

20

Preparación 18a

Síntesis de ácido 5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pentanoico.

25



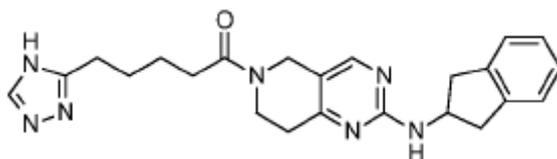
Esquema F, etapa C. Añadir metanol (3 ml), tetrahidrofurano (3 ml) y agua (2 ml) a un matraz que contiene 5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pentanoato de metilo (0,5 g; 1,0 equiv; 2,73 mmoles). Añadir hidróxido de litio (0,261 g; 4,0 equiv; 10,92 mmoles) en una porción y agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos. Enfriar la solución a *C y añadir cloruro de hidrógeno 5N (2,18 ml; 4,0 equiv; 10,92 mmoles) lentamente. Concentrar la mezcla y a continuación azeotropar el residuo con tolueno (4x10 ml). Añadir diclorometano (30 ml) seguido de sulfato de magnesio. Filtrar y enjuagar la torta de filtrado con 100 ml de etanol al 10% en diclorometano. Concentrar para proporcionar ácido 5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pentanoico (1,6 g; >100%) como un aducto alcohólico. MS (m/z): 170 (M+1).

30

Ejemplo 3

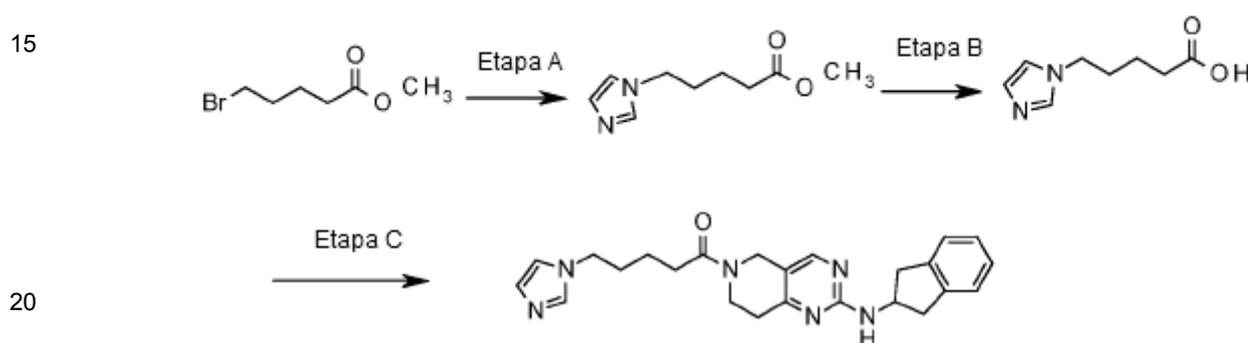
Síntesis de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pentan-1-ona.

40



Esquema F, etapa D. Añadir N-indan-2-il-5,6,7,8- tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,189 g; 1,0 equiv; 0,71 mmoles) a una solución que contiene ácido 5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pentanoico (0,40 g 1,0 equiv; 0,71 mmoles), seguido de dimetilformamida (2 ml). Agitar la solución resultante a temperatura ambiente hasta que sea homogénea. Añadir 4-piridinamina, N,N-dimetil- (0,017 g; 0,2 equiv; 0,141 mmoles) y enfriar la solución a 0°C. Añadir clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,204 g; 1,5 equiv; 1,06 mmoles) en una porción. Dejar que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y agitar durante 30 minutos. Añadir diclorometano (2 ml), calentar a 40°C y agitar durante 24 horas. Diluir con 250 ml de agua y a continuación 50 ml de acetato de etilo. Extraer la mezcla con acetato de etilo (5 x 25 ml). Lavar los extractos orgánicos combinados con salmuera (10 ml). Secar los orgánicos en sulfato de magnesio, filtrar, concentrar y purificar mediante cromatografía en columna (hexanos a 12% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido(4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pentan-1-ona (0,08 g; 27% de rendimiento) como una espuma de color blanco: MS (m/z): 418 (M+1).

Esquema G



Preparación 19

Síntesis de 5-imidazol-1-ilpentanoato de metilo.



Esquema G, etapa A. Añadir hidruro de sodio 0,212 g; 1,2 equiv; 5,29 mmoles) a una solución de 1H-imidazol (0,30 g; 1,0 equiv; 4,41 mmoles) y 5-bromopentanoato de metilo (1,03 g; 1,2 equiv; 5,29 mmoles) en dimetilformamida (20 ml). Agitar la mezcla durante 18 horas, a continuación, añadir agua (15 ml). Extraer la mezcla con diclorometano y lavar con salmuera (20 ml). Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para proporcionar el producto crudo, que se purifica mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 5-imidazol-1-ilpentanoato de metilo (0,655 g; 82%) como un aceite de color amarillo: MS (m/z): 183(M+1).

Preparación 20

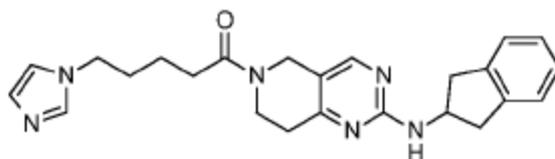
Síntesis de ácido 5-imidazol-1-ilpentanoico.



Esquema G, etapa B. Agitar una solución de 5-imidazol-1-ilpentanoato de metilo (0,60 g; 1,0 equiv; 3,29 mmoles) e hidróxido de litio (0,553 g; 4 equiv; 13,17 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (15 ml) durante 18 horas. Añadir 3 ml de ácido clorhídrico 5N, a continuación, concentrar la mezcla. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 15% de metanol en diclorometano) para proporcionar ácido 5-imidazol-1-ilpentanoico (0,72 g; 19%) como un aceite de color amarillo: MS (m/z): 169 (M+1).

Ejemplo 4

Síntesis de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-5-(1H-imidazol-1-il)pentan-1-ona.



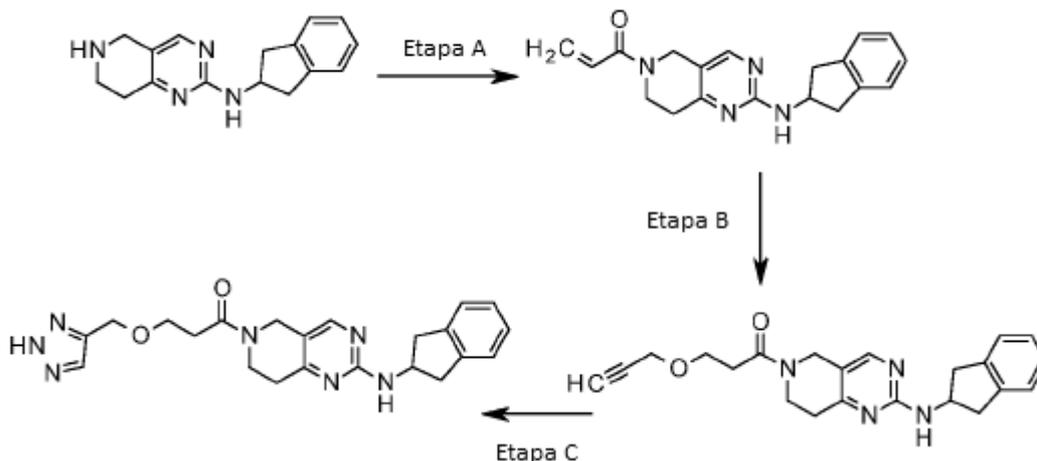
5

Esquema G, etapa C. Añadir clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,288 g; 2,0 equiv; 1,50 mmoles) a una solución de ácido de N-indan-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,20 m; 1,0 equiv; 0,75 mmoles), ácido 5-imidazol-1-ilpentanoico (0,152 g; 1,2 equiv; 0,90 mmoles) y trietilamina (0,52 ml). Agitar la mezcla durante 18 horas, a continuación, concentrar, añadir agua (10 ml) y extraer con acetato de etilo (3x20 ml). Secar los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y concentrar. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-5-(1H-imidazol-1-il)pentan-1-ona (0,14 g; 45%) como un aceite incoloro: MS (m/z): 417 (M+1).

10

Esquema H

15

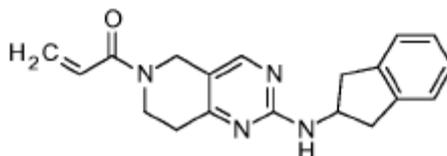


20

25

Preparación 21

Síntesis de 1-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido(4,3-d]pirimidin-6-il]prop-2-en-1-ona.



30

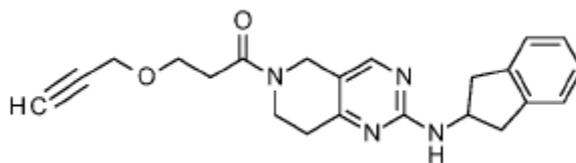
Esquema H, etapa A. Añadir trietilamina (0,82 ml; 2,0 equiv; 5,86 mmoles) seguido de cloruro de 2-propenoilo (0,24 ml; 1,0 equiv; 2,93 mmoles) gota a gota a una solución a 0°C de N-indan-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,781 g; 1,0 equiv; 2,93 mmoles) en diclorometano (29 ml). Agitar la solución durante 16 horas a temperatura ambiente, a continuación, diluir con diclorometano, lavar con salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar a un aceite de color naranja. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]prop-2-en-1-ona (0,66 g; 70%): MS (m/z): 321 (M+1).

35

Preparación 22

Síntesis de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido(4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-(prop-2-in-1-iloxi)propan-1-ona.

40



5

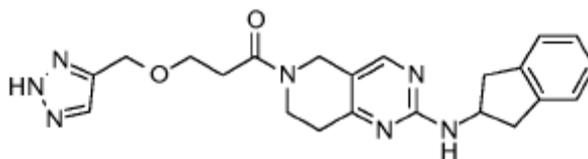
Esquema 1-1, etapa B. Añadir 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,035 ml; 0,15 equiv; 0,23 mmoles) a una solución de 1-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]prop-2-en-1-ona (0,5 g; 1,0 equiv; 1,56 mmoles) y 2-propin-1-ol (5,0 ml; 55 equiv; 85,86 mmoles). Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación, calentar a 50°C durante 36 horas. Concentrar la solución hasta obtener un aceite de color marrón, a continuación, purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 20 al 100% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar la 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido(4,3-d)pirimidin-6(5H)-il]-3-(prop-2-in-1-iloxi)propan-1-ona deseada (0,28 g; 48%): MS (m/z): 377 (M+1).

10

Ejemplo 5

Síntesis de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido(4,3-d)pirimidin-6(5H)-il]-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il-metoxi)propan-1-ona.

15



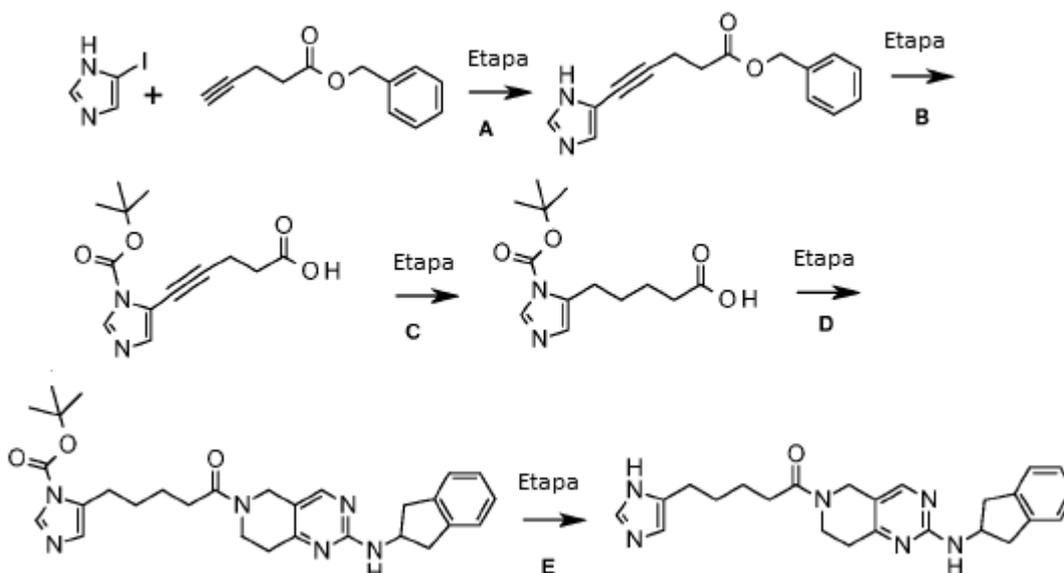
20

Esquema H, etapa C. Añadir sulfato de cobre (II) pentahidratado (0,037 g; 0,2 equiv; 0,147 mmoles) y sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,291 g; 2,0 equiv; 1,47 mmoles) a una solución de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-(prop-2-in-1-iloxi)propan-1-ona (0,277 g; 1,0 equiv; 0,74 mmoles) en dimetilformamida (4 ml) y agua (4 ml). Evacuar el sistema dos veces y volver a llenar con nitrógeno. Añadir azidotrimetilsilano (0,784 ml; 8,0 equiv; 5,89 mmoles) y calentar la mezcla heterogénea a 90°C durante 1 hora. Diluir la mezcla de reacción con agua (250 ml) y acetato de etilo (50 ml) y extraer con acetato de etilo (3x50 ml). Lavar los extractos orgánicos combinados con salmuera (30 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar en vacío hasta obtener un aceite de color amarillo/naranja. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (acetato de etilo a 10% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar el 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetoxi)propan-1-ona deseado (0,135 g; 44%): MS (m/z): 420 (M+1).

25

30

Esquema I

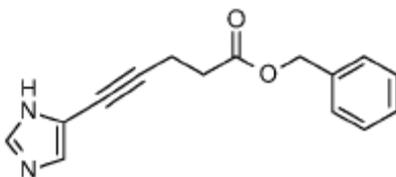


40

Preparación 23

Síntesis de 5-(1H-imidazol-5-il)pent-4-inoato de bencilo.

5



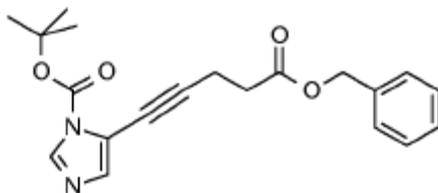
Esquema I, etapa A. Añadir cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,14 g; 0,1 equiv; 0,20 mmoles) y yoduro de cobre (I) (0,039 mg; 0,1 equiv; 0,20 mmoles) a una solución desoxigenada de 4-yodo-1H-imidazol (0,388 g; 1,0 equiv; 2,00 mmoles), pent-4-inoato de bencilo (0,376 g; 1,0 equiv; 2,00 mmoles) y trietilamina (0,84 ml; 3 equiv; 6,0 mmoles) en dimetilformamida (8 ml). Calentar la mezcla a 75°C durante 16 horas, a continuación, diluir la mezcla con agua (30 ml) y extraer 3x con acetato de etilo. Lavar los extractos orgánicos combinados con salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para proporcionar del producto crudo. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 5-(1H-imidazol-5-il)pent-4-inoato de bencilo (0,35 g; 69%) como un aceite incoloro: MS (m/z): 255 (M+1).

10

Preparación 24

Síntesis de 5-(5-benciloxi-5-oxo-pent-1-inil)imidazol-1-carboxilato de ter-butilo.

20



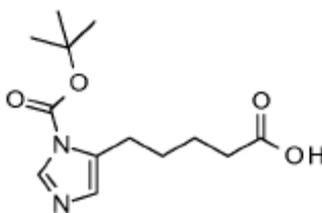
Esquema I, etapa B. Agitar una solución de 5-(1H-imidazol-5-il)pent-4-inoato de bencilo (0,19 g; 1,00 equiv; 0,747 mmoles), di-*t*-butildicarbonato (0,210 g; 1,29 equiv; 0,96 mmoles), trietilamina (0,21 ml; 2,0 equiv; 1,49 mmoles) y 4-piridinamina, *N,N*-dimetil- (9 mg; 0,1 equiv; 0,074 mmoles) en diclorometano (10 ml) durante 2 horas. Concentrar la solución y purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (25% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 5-(5-benciloxi-5-oxo-pent-1-inil)imidazol-1-carboxilato de ter-butilo (0,170 g; 64%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 299 (M-*t*-Bu+1).

25

Preparación 25

Síntesis de ácido 5-(3-ter-butoxicarbonilimidazol-4-il)pentanoico.

30



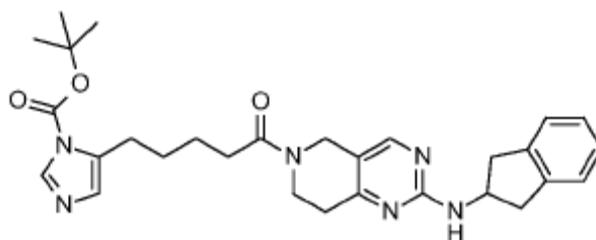
Esquema I, etapa C. Agitar vigorosamente una solución a 60°C de 5-(5-benciloxi-5-oxo-pent-1-inil)imidazol-1-carboxilato de ter-butilo (0,17 g; 1,0 equiv; 0,48 mmoles) y paladio (10% sobre carbono; 0,030 g; 0,014 mmoles) en metanol (13 ml) en 1 atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Filtrar y concentrar para proporcionar el ácido 5-(3-ter-butoxicarbonilimidazol-4-il)pentanoico deseado (0,128 g; 99%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 213 (M-*t*-Bu+1).

35

Preparación 26

Síntesis de 5-[5-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-*d*]pirimidin-6-il]-5-oxo-pentil]imidazol-1-carboxilato de ter-butilo.

40



5

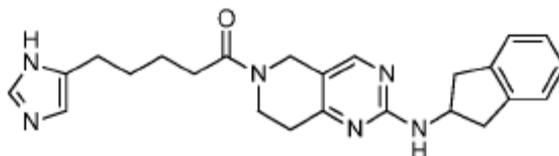
Esquema I, etapa D. Añadir clorhidrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,092 g; 1,5 equiv; 0,48 mmoles) a una solución de ácido 5-(3-ter-butoxicarbonilimidazol-4-il)pentanoico (0,084 g; 1,0 equiv; 0,31 mmoles), N-indan-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,064 g; 0,77 equiv; 0,24 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0,065 g; 1,5 equiv; 0,48 mmoles) y trietilamina (0,20 ml; 4,5 equiv; 1,44 mmoles) en diclorometano (15 ml). Calentar la mezcla a 40°C durante 16 horas. Concentrar la mezcla y, a continuación, purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 5-[5-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-oxo-pentil]imidazol-1-carboxilato de ter-butilo (0,040 g; 25%) MS (m/z): 517 (M+1).

10

Ejemplo 6

15

Síntesis de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-5-(1H-imidazol-4-il)pentan-1-ona.



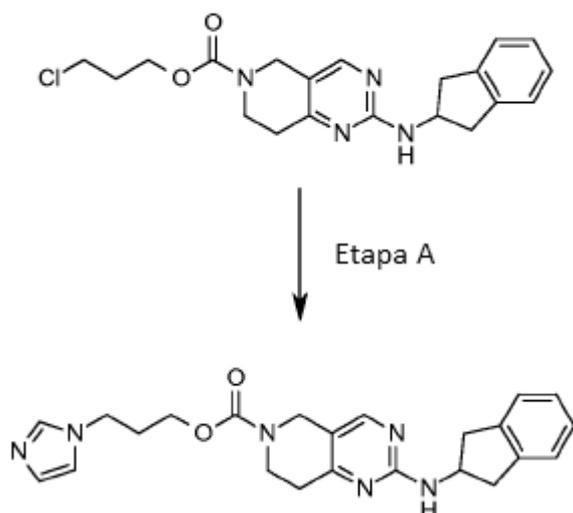
20

25

Esquema I, etapa E. Añadir ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución de 5-[5-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-5-oxo-pentil]imidazol-1-carboxilato de ter-butilo (0,030 g; 0,058 mmoles) en diclorometano (8 ml). Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Concentrar la mezcla y añadir bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y agua (20 ml), a continuación, extraer con diclorometano (3x20 ml). Lavar los extractos orgánicos combinados con salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-5-(1H-imidazol-4-il)pentan-1-ona (0,020 g; 83%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 417 (M+1).

Esquema J

30

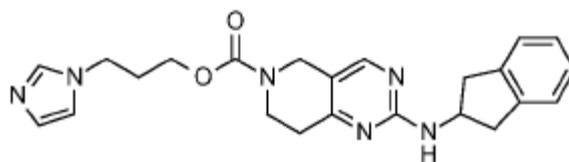


35

40

Ejemplo 7

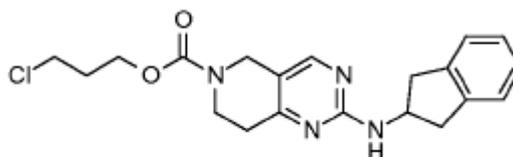
Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 3-(1H-imidazol-1-il)propilo.



5 Esquema J, etapa A. Añadir hidruro de sodio (0,050 g; 2,2 equiv; 1,25 mmoles) a una solución de 2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-cloropropilo (0,22 g; 1,0 equiv; 0,57 mmoles) y 1H-imidazol (0,082 g; 2,1 equiv; 1,20 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) y agitar durante 18 horas. Diluir la reacción con diclorometano y agua. Separar las capas y extraer adicionalmente la capa acuosa con diclorometano (2x). Secar los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar el 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 3-(1H-imidazol-1-il)propilo deseado (0,078 g; 33%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 419 (M+1).

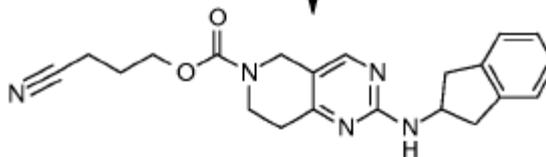
Esquema K

15



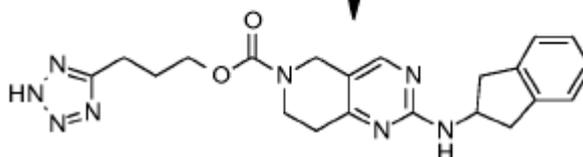
Etapa A

20



Etapa B

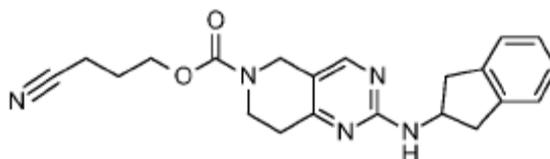
25



Preparación 27

Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 3-cianopropilo.

30



35

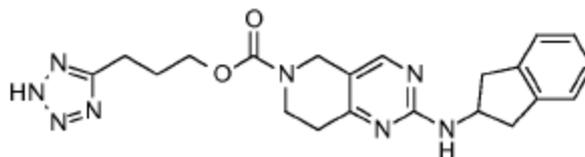
Esquema K, etapa A. Calentar una solución de 2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-cloropropilo (0,42 g; 1,0 equiv; 1,09 mmoles) y cianuro de sodio (0,085 g; 1,6 equiv; 1,73 mmoles) en dimetilformamida (3 ml) a 100°C durante 2 horas. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente, diluir con diclorometano (20 ml) y lavar la mezcla de reacción con agua (25 ml). Extraer la capa acuosa con diclorometano (2x20 ml). Secar los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio, filtrar y concentrar para proporcionar el producto crudo. Combinar el producto crudo y purificar mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 3-cianopropilo como un aceite de color marrón claro y usado en la siguiente etapa. MS (m/z): 378 (M+1).

40

Ejemplo 8

Preparación de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-6(5H)-carboxilato de 3-(1H-tetrazol-5-il)propil.

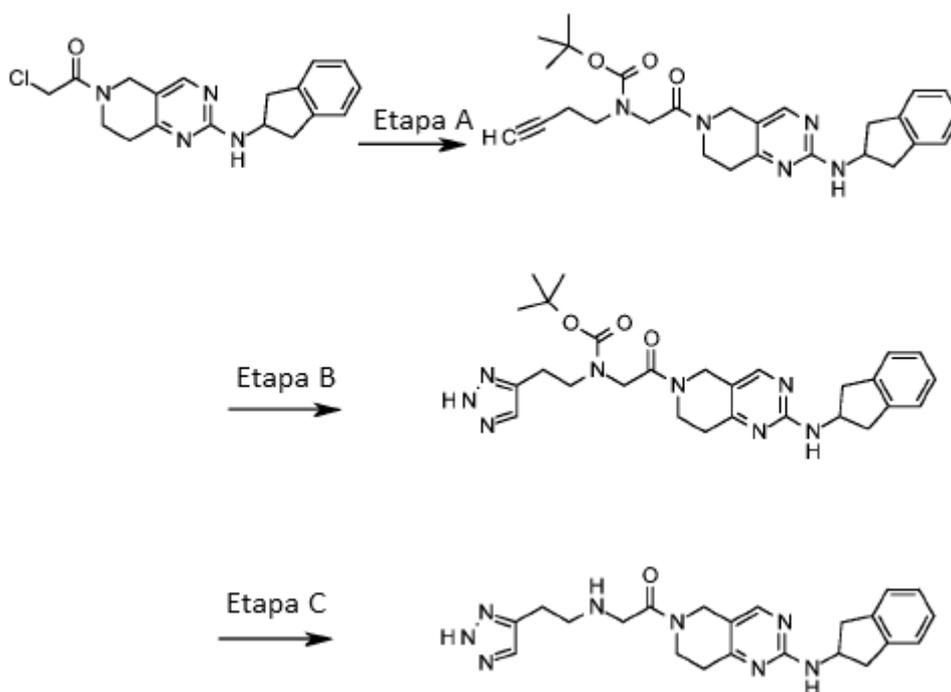
5



Esquema K, etapa B. Calentar una solución de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 3-cianopropilo (0,24 g; 1,0 equiv; 0,64 mmoles), azidotrimetilsilano (0,85 ml; 10 equiv; 6,38 mmoles) y dibutiloxoestannano (0,040 g; 0,25 equiv; 0,16 mmoles) en tolueno (5 ml) a 100°C durante 24 horas, a continuación, enfriar a temperatura ambiente y concentrar. Purificar el material crudo mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar el producto impuro. Disolver el producto impuro en 50 ml de diclorometano y lavar con bicarbonato de sodio saturado y extraer adicionalmente la capa acuosa 2x con diclorometano. Secar los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para proporcionar 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 3-(1H-tetrazol-5-il)propilo (0,110 g; 41%) como un sólido de color amarillo: MS (m/z): 421 (M+1).

10

15

Esquema L

20

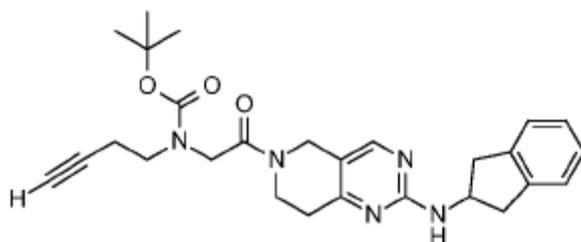
25

30

Preparación 28

Síntesis de N-but-3-ynil-N-[2-(2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-2-oxo-etil]carbamato de tert-butilo.

35

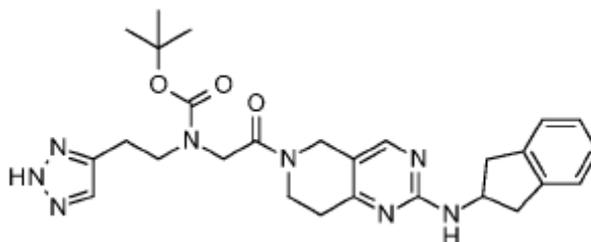


5 Esquema L, etapa A. Añadir but-3-in-1-amina (2,71 g; 8 equiv; 9,80 mmoles) rápidamente a una solución a 0°C de 2-cloro-1-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)etanona (0,42 g; 1,0 equiv; 1,23 mmoles) y trietilamina (0,205 ml; 1,2 equiv; 1,47 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml). Después de 15 minutos, calentar la solución a 45°C durante 2 horas, a continuación, concentrar la mezcla y volver a disolver el residuo en diclorometano (3 ml). Añadir di-t-butildicarbonato (0,802 g; 3 equiv; 3,68 mmoles) y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Concentrar la mezcla y purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 100% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar N-but-3-inil-N-[2-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-2-oxo-etil]carbamato de ter-butilo (0,504 g; 87%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 476 (M+1).

Preparación 29

10 Síntesis de {2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil}[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]carbamato de tert-butilo.

15



20

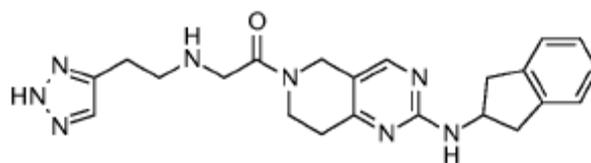
25

Esquema L, etapa B. Añadir sulfato de cobre (II) pentahidratado (0,026 g; 0,2 equiv; 0,106 mmoles) y sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,21 g; 2,0 equiv; 1,06 mmoles) a una solución desoxigenada de N-but-3-inil-N-[2-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-2-oxo-etil]carbamato de ter-butilo (0,252 g; 1,0 equiv; 0,53 mmoles) en dimetilformamida (6 ml) y agua (3 ml) (incluyendo tolueno (0,05 ml) como norma interna). Calentar el recipiente de reacción a 90°C y, a continuación, añadir azidotrimetilsilano (0,565 ml; 8 equiv; 4,24 mmoles) lentamente. Agitar a 90°C durante 4 horas, a continuación, diluir la mezcla de reacción con agua (100 ml) y acetato de etilo (50 ml) y extraer con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Lavar los extractos orgánicos combinados con salmuera, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar {2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil} [2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]carbamato de ter-butilo (0,174 g; 63%) como una espuma incolora: MS (m/z): 519 (M+1).

Ejemplo 9

30 Síntesis de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-[[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]etanona.

30



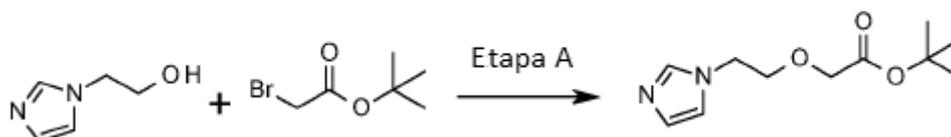
35

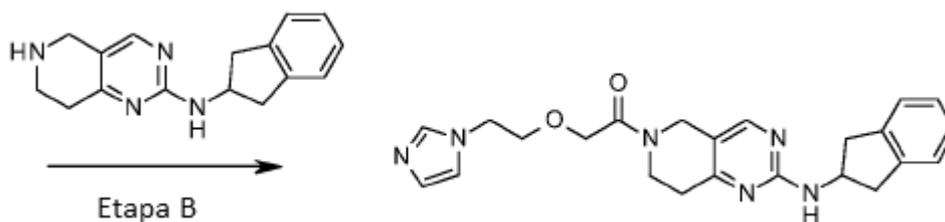
40

Esquema L, etapa C. Añadir cloruro de hidrógeno (1M en éter etílico; 2,55 ml; 8 equiv; 2,55 mmoles) a una solución a 0°C de {2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil} [2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]carbamato de ter-butilo (0,165 g; 1,0 equiv; 0,318 mmoles) en diclorometano (2 ml) y metanol (1 ml). Después de agitar durante una hora a 0°C, concentrar la mezcla. Volver a disolver el producto crudo en una mezcla 10:1 de diclorometano:metanol y lavar con bicarbonato de sodio saturado. Extraer la capa acuosa con mezclas 10:1 adicionales de diclorometano:metano (4x). Secar los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar para proporcionar 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-[[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]amino]etanona (0,136 g; 102%) como una espuma de color marrón: MS (m/z): 419 (M+1).

Esquema M

45

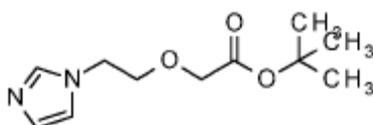




5

Preparación 30

Síntesis de 2-(2-imidazol-1-iletoxi)acetato de ter-butilo.



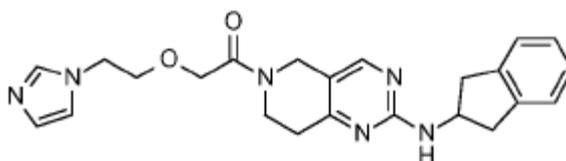
10

Esquema M, etapa A. Añadir hidruro de sodio (0,79 g; 1,1 equiv; 19,75 mmoles) lentamente a una solución a 0°C de 1H-imidazol-1-etanol (2,01 g; 1,0 equiv; 17,93 mmoles) en tetrahidrofurano (90 ml). Agitar durante 1 hora, a continuación, añadir ácido acético, bromo-, éster 1,1-dimetiletilo (4,03 ml; 1,49 equiv; 26,76 mmoles) gota a gota a 0°C. Calentar la solución a temperatura ambiente y agitar durante 3 horas, a continuación, añadir 250 ml de una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Extraer la mezcla con diclorometano (3 x 150 ml). Lavar los extractos orgánicos combinados con salmuera (100 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para proporcionar el producto crudo. Purificar este residuo mediante cromatografía en columna (del 0 al 20% de metanol en diclorometano) para proporcionar 2-(2-imidazol-1-iletoxi)acetato de ter-butilo (0,85 g; 21%) como un aceite viscoso de color amarillo-marrón: MS (m/z): 227(M+1).

15

Ejemplo 10

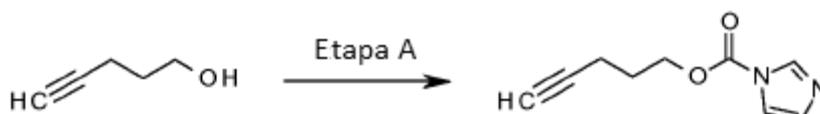
Síntesis de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]etanol.



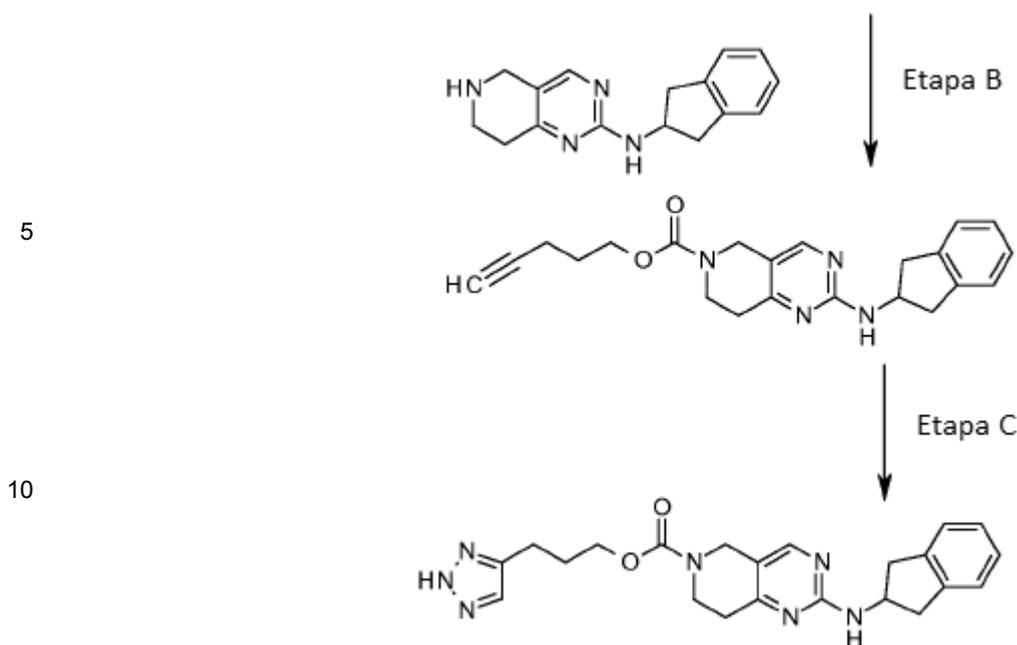
25

Esquema M, etapa B. Añadir ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota a una solución de 2-(2-imidazol-1-iletoxi)acetato de ter-butilo (0,375 g; 1,0 equiv; 1,66 mmoles) en diclorometano (10 ml). Agitar a temperatura ambiente durante 4 horas y, a continuación, concentrar la mezcla. Volver a disolver el residuo restante en dimetilformamida (5 ml) y añadir diisopropiletilamina (1,45 ml; 5 equiv; 8,31 mmoles) seguido de N-indan-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,44 g; 1,0 equiv; 1,65 mmoles). Añadir hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,69 g; 1,1 equiv; 1,81 mmoles) y agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Verter la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y extraer con diclorometano (2 x 200 ml). Lavar los extractos orgánicos combinados con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para proporcionar el producto crudo. Purificar este residuo mediante cromatografía en columna (del 0 al 20% de metanol en diclorometano) para proporcionar 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]etanol (0,152 g; 22%) como un sólido de color marrón claro: MS (m/z): 419 (M+1).

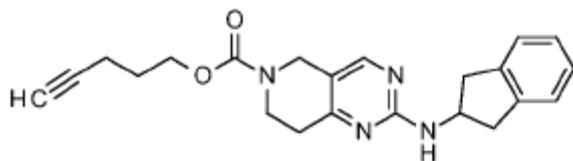
35

Esquema N

40

**Preparación 31**

15 Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de pent-4-in-1-ilo.

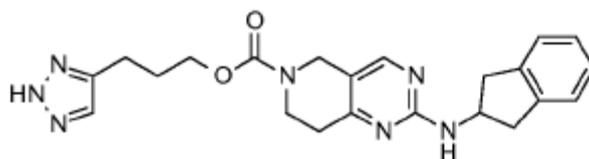


20 Esquema N, etapas A y B. Añadir 1,1'-carbonildiimidazol (0,936 g; 5,66 mmoles) lentamente gota a gota a una solución a -78°C de 4-pentín-1-ol (0,50 ml; 5,39 mmoles) en diclorometano (18 ml). Dejar que la reacción se caliente a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación, añadir la mitad de esta solución a una solución de N-indan-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,581 g; 1,05 equiv; 2,18 mmoles), 4-piridinamina, N,N-dimetil- (0,258 g; 1,0 equiv; 2,08 mmoles), y trietilamina (0,58 ml; 2,0 equiv; 4,15 mmoles). Calentar la solución resultante de color amarillo claro a temperatura ambiente y agitar durante 16 horas, a continuación, calentar a 40°C durante otras 24 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y cargar directamente en una columna de gel de sílice. Purificar mediante cromatografía en columna (del 20 al 100% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de pent-4-in-1-ilo (0,76 g; 88%); MS (m/z): 377 (M+1).

25

Ejemplo 11

30 Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propilo.

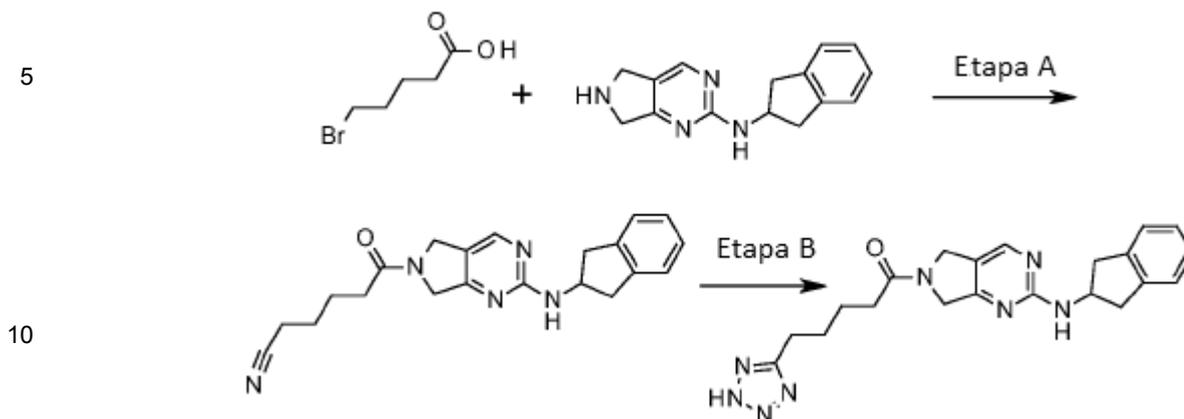


35 Esquema N, etapa C. Añadir sulfato de cobre (II) pentahidratado (0,090 g; 0,2 equiv; 0,36 mmoles) y sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,714 g; 2,0 equiv; 3,61 mmoles) a una solución desoxigenada de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de pent-4-in-1-ilo (0,754 g; 1,0 equiv; 1,80 mmoles) en dimetilformamida (15 ml) y agua (15 ml). Añadir azidotrimetilsilano (1,92 ml; 8 equiv; 14,42 mmoles) y calentar la reacción a 90°C durante 3 horas. Diluir la mezcla de reacción con agua (250 ml) y acetato de etilo. Extraer la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml). Lavar los extractos orgánicos combinados con agua (3x) y salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para obtener un aceite de color naranja/tostado. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 5% de

40

metanol en diclorometano) para proporcionar 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propilo (0,26 g; 35%): MS (m/z): 420 (M+1).

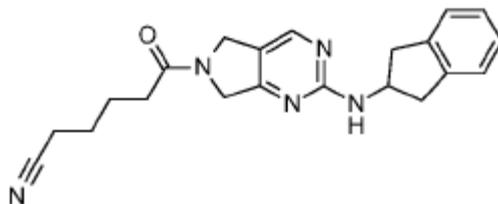
Esquema O



Preparación 32

Síntesis de 6-[2-(indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirrolo[3,4-dipirimidin-6-il]-6-oxo-hexanonitrilo.

15



20 Esquema O, etapa A. Añadir clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,33 g; 1,15 equiv; 6,94 mmoles) a un matraz cargado con hidrato de diclorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-amina (1,96 g; 1,0 equiv; 6,03 mmoles) y ácido 5-bromovalérico (1,49 g; 1,25 equiv; 7,50 mmoles) en diclorometano (25 ml). Agitar la reacción resultante durante 2 horas, a continuación, concentrar directamente la mezcla. Dividir el residuo entre agua y diclorometano, y concentrar el extracto orgánico. Purificar el material crudo mediante cromatografía en columna (del 70 al 90% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el intermedio 5-bromovaleramida (0,66 g), que se disuelve en dimetilformamida (10 ml). Añadir cianuro de sodio (0,128 g; 2,48 mmol) y calentar la mezcla resultante a 100°C durante 3 horas, a continuación, enfriar a temperatura ambiente. Dividir la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua, y separar. Extraer la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml), y lavar los extractos orgánicos combinados con ácido clorhídrico 1N seguido de salmuera. Secar los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para proporcionar el producto crudo. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 5 al 10% de metano) en diclorometano) para proporcionar 6-[2-(indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-6-oxo-hexanonitrilo (0,0772 g; 4%): MS (m/z): 362 (M+1).

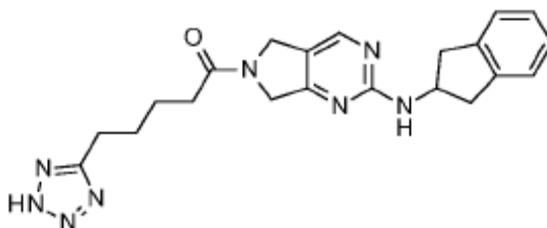
25

30

Ejemplo 12

35 Síntesis de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-5-(1H-tetrazol-5-il)pentan-1-ona.

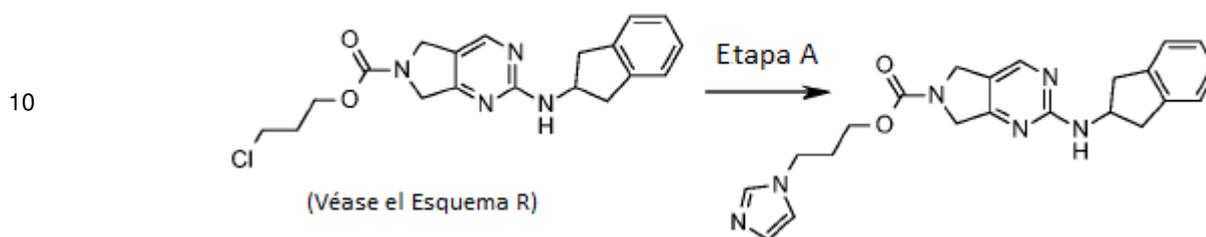
40



Esquema O, etapa B. Añadir dibutiloestannano (0,071 g; 1,33 equiv; 0,29 mmoles) y azidotrimetilsilano (1,6 ml; 56 equiv; 12,01 mmoles) a una solución agitada de 6-[2-(indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-6-oxo-

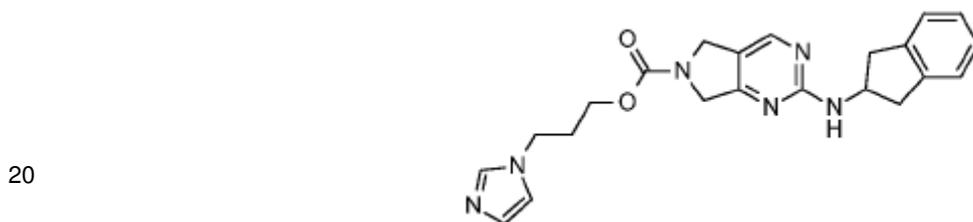
hexanonitrilo (0,077 g; 1,0 equiv; 0,213 mmoles) en tolueno (6 ml). Calentar la solución resultante a 105°C durante 16 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y concentrar. Disolver el residuo en metanol (5 ml) y cargar la solución en una columna SCX (eluyendo con metanol a amoníaco 7N en metanol) para proporcionar el producto crudo, que se purifica mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-5-(1H-tetrazol-5-il)pentan-1-ona (0,0265 g; 31%); MS (m/z): 405 (M+1).

Esquema P



Ejemplo 13

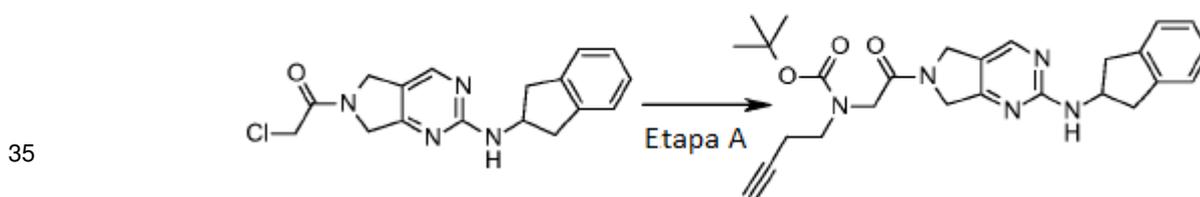
15 Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-(1H-imidazol-1-il)propilo.



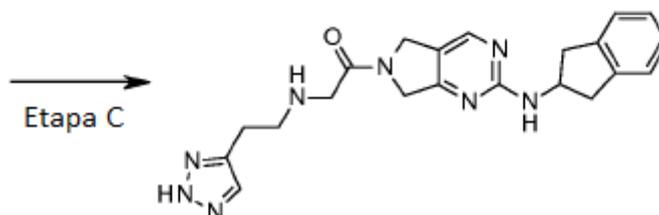
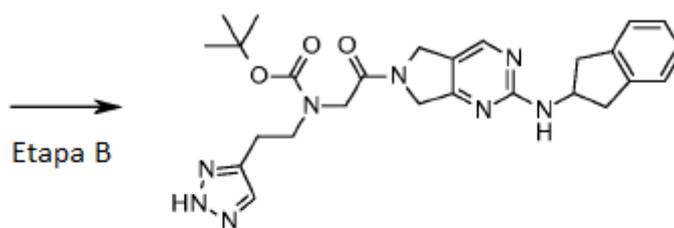
25 Esquema P, etapa A. Añadir hidruro de sodio (0,068 g; 2,25 equiv; 1,70 mmoles) a una solución de: 2-(indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-cloropropilo (0,283 g; 1,0 equiv; 0,76 mmoles), y 1H-imidazol (0,105 g; 2,0 equiv; 1,54 mmoles) en dimetilformamida (2,4 ml). Agitar la mezcla de reacción durante 16 horas, a continuación, diluir con diclorometano y lavar con agua. Extraer la capa acuosa con diclorometano dos veces. Concentrar los extractos orgánicos combinados y a continuación purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-(1H-imidazol-1-il)propilo (0,0922 g; 30%) como un sólido de color amarillo; MS (m/z): 405 (M+1).

30

Esquema Q

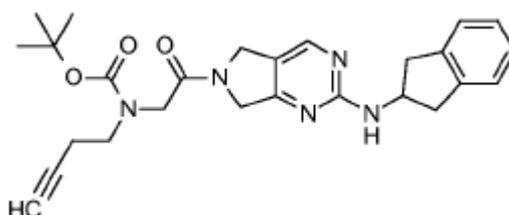


40



Preparación 33

Síntesis de N-but-3-inil-N-[2-[2-(indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-oxo-etil]carbamato de ter-butilo.



20

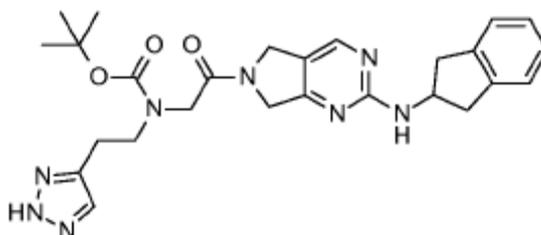
25

Esquema Q, etapa A. Añadir but-3-in-1-amina (1,24 g; 8 equiv; 4,48 mmoles) rápidamente a un matraz que contiene 2-cloro-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etanona (0,184 g; 1,0 equiv; 0,56 mmoles) y trietilamina (0,094 ml; 1,2 equiv; 0,67 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml). Agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación, calentar a 55°C durante 1 hora y a 65°C durante 30 minutos. Concentrar la mezcla y a continuación disolver el residuo en diclorometano (10 ml). Añadir di-t-butildicarbonato (0,8 g; 6,5 equiv; 3,67 mmoles) y agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Cargar la solución directamente en una columna de gel de sílice y purificar mediante cromatografía (del 0 al 100% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar N-but-3-inil-N-[2-[2-(indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-oxo-etil]carbamato de ter-butilo (0,204 g; 79%) como una espuma incolora: MS (m/z): 462 (M+1).

Preparación 34

30

Síntesis de {2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-oxoetil} [2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil]carbamato de ter-butilo.



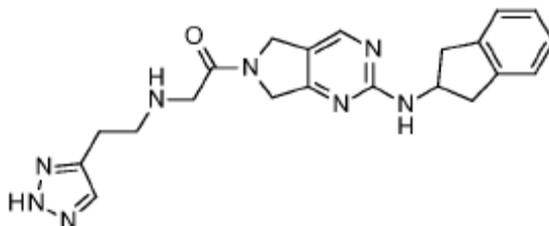
40

Esquema Q, etapa B. Añadir sulfato de cobre (II) pentahidratado (0,022 g; 0,2 equiv; 0,088 mmoles) y sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,175 g; 2,0 equiv; 0,88 mmoles) a una solución desoxigenada de N-but-3-inil-N-[2-[2-(indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-oxo-etil]carbamato de ter-butilo (0,204 g; 1,0 equiv; 0,44 mmoles) en dimetilformamida (6 ml) y agua (3 ml) (incluyendo tolueno (0,05 ml) como una norma interna). Calentar a 90°C y a continuación añadir azidotrimetilsilano (0,47 ml; 8 equiv; 3,54 mmoles) gota a gota con agitación continua a 90°C.

Agitar durante 3 horas, a continuación, diluir la mezcla de reacción con agua (100 ml) y acetato de etilo (50 ml). Extraer con acetato de etilo (3 x 50 ml) y lavar los extractos orgánicos combinados con salmuera. Secar los orgánicos en sulfato de magnesio, filtrar y concentrar. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar {2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-oxoetil} [2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil]carbamato de ter-butilo (0,157 g; 70%) como una espuma amarillenta: MS (m/z): 505 (M+1).

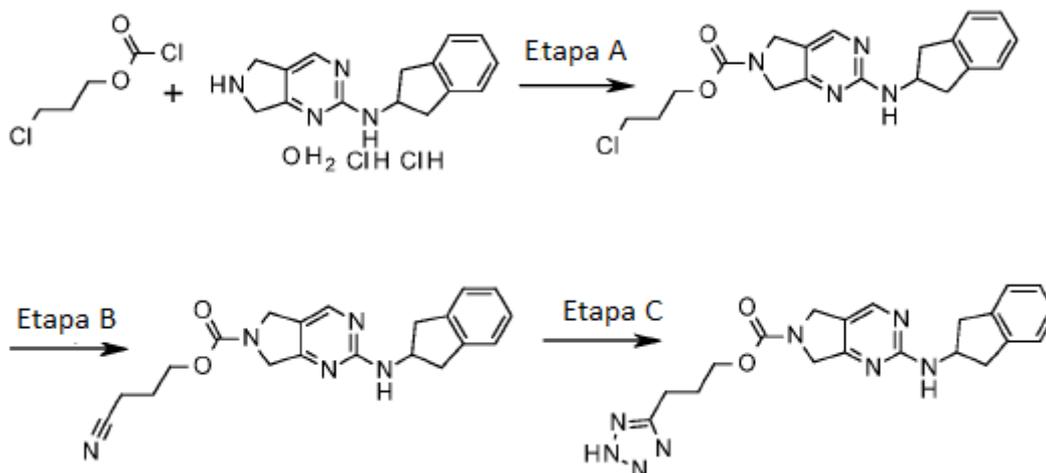
Ejemplo 14

Síntesis de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-[[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil]amino]etanona.



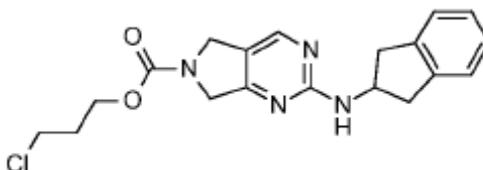
Esquema Q, etapa C. Añadir ácido trifluoroacético (3 ml) lentamente a una solución a 0°C que contiene {2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-oxoetil} [2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil]carbamato de ter-butilo (0,15 g; 1,0 equiv; 0,297 mmoles) en diclorometano (1 ml). Agitar durante 2 horas, a continuación, calentar a temperatura ambiente y agitar durante 30 minutos. Concentrar la mezcla y disolver el residuo en diclorometano (20 ml). Añadir bicarbonato de sodio saturado (20 ml), salmuera (20 ml) y agua (50 ml), y extraer con diclorometano (6x20 ml). Secar los extractos orgánicos combinados en sulfato de magnesio, filtrar y concentrar para proporcionar 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-[[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil]amino]etanona (0,093 g; 77%) como una espuma amarillenta: MS (m/z): 405 (M+1).

Esquema R



Preparación 35

Síntesis de 2-(indano-2-ilamino)-5,7-dihidropirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-cloropropilo.

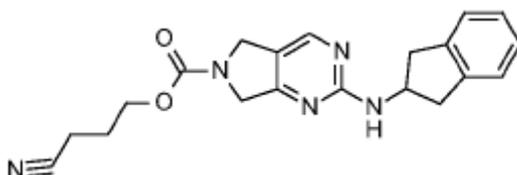


Esquema R, etapa A. Añadir una solución de carbonocloridato de 3-cloropropilo (0,55 ml; 1,48 equiv; 4,54 mmoles) en tetrahidrofurano (21 ml) gota a gota durante 1 hora a una mezcla de hidrato de diclorhidrato N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-amina (1,0 g; 1,0 equiv; 3,07 mmoles) y trietilamina (2,2 ml; 5,1 equiv; 15,78

mmoles) en tetrahidrofurano (21 ml). Agitar la solución durante 18 horas, a continuación, diluir con diclorometano y lavar con solución de bicarbonato de sodio. Extraer adicionalmente la capa acuosa con diclorometano (2x). Secar los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para proporcionar 2-(indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-cloropropilo (1,15 g; 100%) como un sólido de color marrón: MS (m/z): 373 (M+1).

Preparación 36

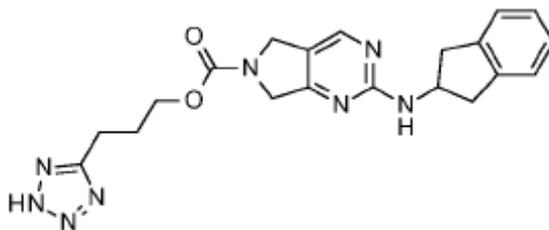
Síntesis de 2-(indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-cianopropilo.



Esquema R, etapa 8. Añadir cianuro de sodio (0,230 g; 1,5 equiv; 4,69 mmoles) a una solución que contiene 2-(indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-cloropropilo (1,15 g; 1,0 equiv; 3,08 mmoles) en dimetilformamida (10 ml). Calentar la mezcla de reacción a 100°C durante 3 horas, a continuación, enfriar a temperatura ambiente, diluir con diclorometano, agua y solución de cloruro de litio al 5%. Separar las capas y extraer adicionalmente la capa acuosa con diclorometano y acetato de etilo. Secar los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para proporcionar 2-(indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-cianopropilo (0,98 g; 87%) como un sólido de color marrón: MS (m/z): 364 (M+1).

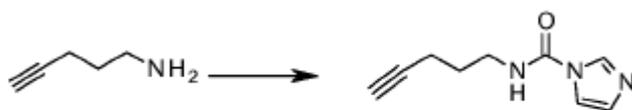
Ejemplo 15

Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-(1H-tetrazol-5-il)propilo.

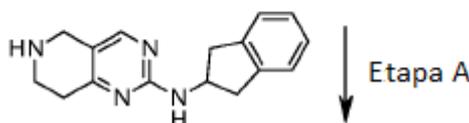


Esquema R, etapa C. Añadir azidotrimetilsilano (3,5 ml; 9,7 equiv; 26,27 mmoles) y dibutiloxoestannano (0,163 g; 0,25 equiv; 0,66 mmoles) a una solución de 2-(indan-2-ilamino)-5,7-dihidropirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-cianopropilo (0,98 g; 1,0 equiv; 2,70 mmoles) en tolueno (20,4 ml). Calentar la mezcla de reacción a 100°C durante 18 horas. Concentrar la solución y purificar mediante cromatografía de fase inversa seguido de cromatografía en gel de sílice (del 0 al 15% de metanol en cloroformo) para proporcionar el 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-(1H-tetrazol-5-il)propilo deseado (0,097 g; 9%) como un sólido de color marrón: MS (m/z): 407 (M+1).

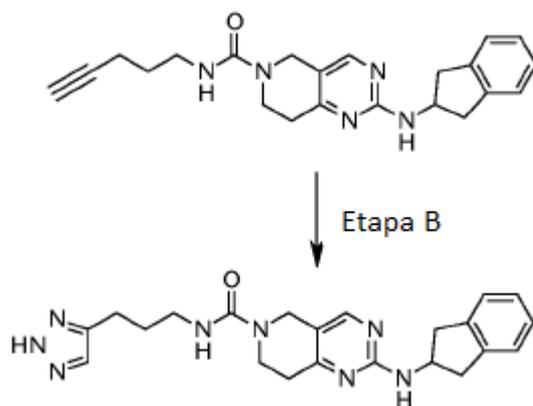
Esquema S



(Esquema de síntesis T)

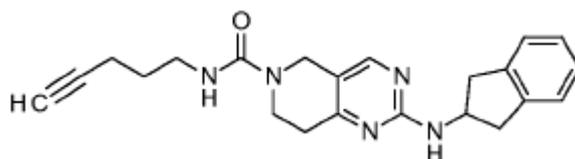


5



10 Preparación 37

Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-n-(pent-4-in-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxamida.



15

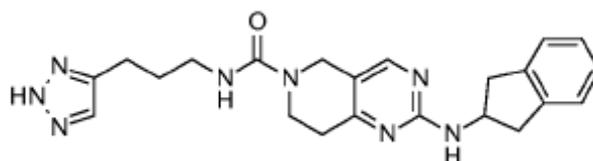
Esquema S, etapa A. Añadir N-indan-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,418 g; 1,05 equiv; 1,57 mmoles) seguido de 4-piridinamina, N,N-dimetil- (0,185 g; 1,0 equiv; 1,50 mmoles) y trietilamina (0,42 ml; 2,0 equiv; 2,99 mmoles) a una solución a -78°C de N-pent-4-inilimidazol-1-carboxamida (0,265 g; 1,0 equiv; 1,50 mmoles). Calentar la solución de color amarillo pálido resultante a temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. Cargar la mezcla de reacción directamente en una precolumna de sílice y purificar mediante cromatografía en columna (del 10 al 50% de acetona en hexanos) para proporcionar 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-n-(pent-4-in-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxamida (0,286 g; 51%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 376 (M+1).

20

Ejemplo 16

Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-n-[3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxamida.

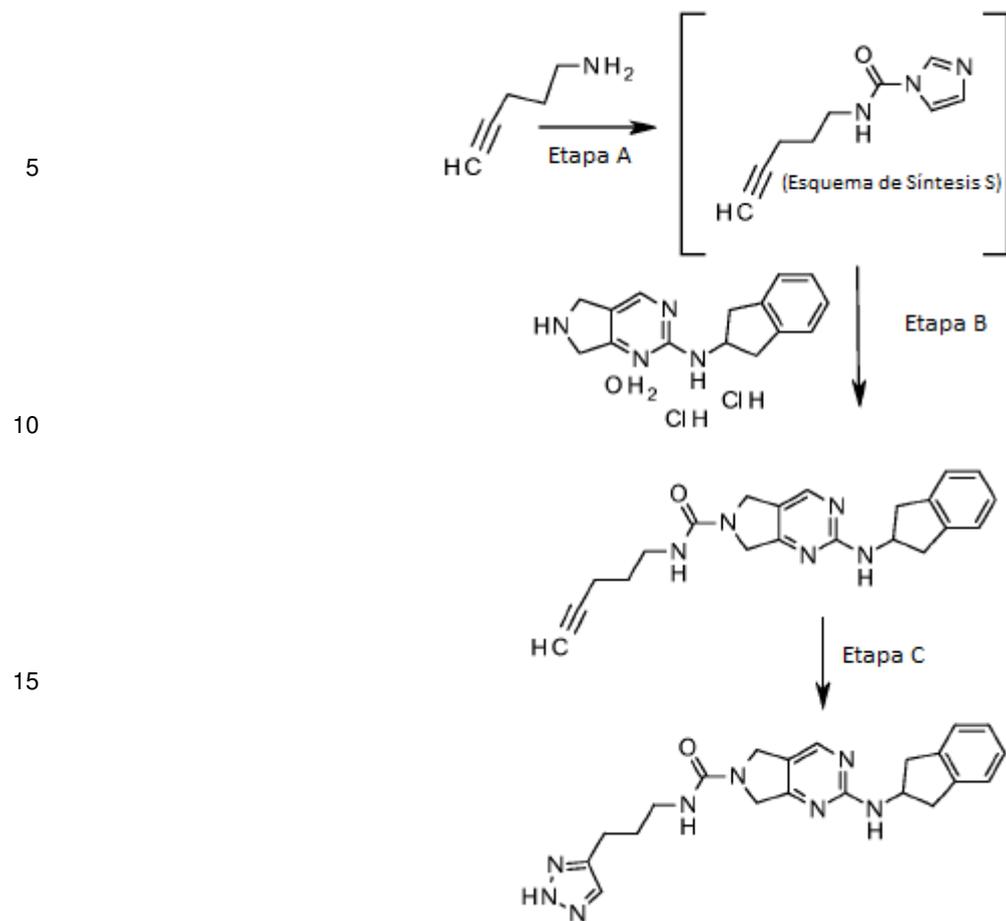
25



Esquema S, etapa B. Añadir sulfato de cobre (II) pentahidratado (0,037 g; 0,2 equiv; 0,15 mmoles) y sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,29 g; 2,0 equiv; 1,46 mmoles) a una solución desoxigenada que contiene 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-n-(pent-4-in-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxamida (0,275 g; 1,0 equiv; 0,73 mmoles) en dimetilformamida (2,44 ml) y agua (2,44 ml). Añadir azidotrimetilsilano (0,78 ml; 8 equiv; 5,86 mmoles) y calentar a 90°C durante 1 hora. Enfriar la solución a temperatura ambiente, diluir la mezcla de reacción con 30 ml de agua, y extraer con acetato de etilo (3 x 50 ml). Lavar los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar en vacío hasta obtener un aceite de color amarillo. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 80% acetona en diclorometano) para proporcionar 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-N-[3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxamida (0,132g; 43%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 419 (M+1).

35

40

Esquema T**Preparación 38**

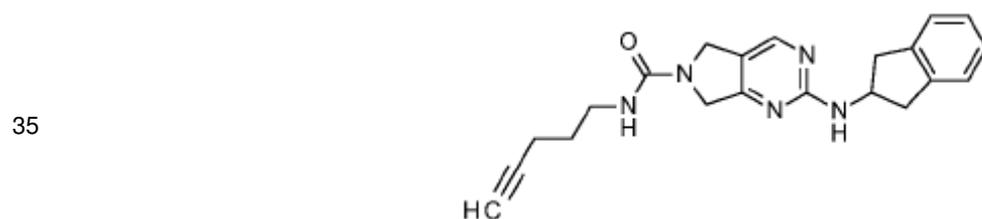
Síntesis de N-pent-4-inilimidazol-1-carboxamida.



Esquema T, etapa A. Añadir 1,1'-carbonildiimidazol (0,539 mg 1,05 equiv; 3,26 mmoles) lentamente en porciones a una solución a -78°C de 4-pent-1-amina (0,258 ml; 1,0 equiv; 3,10 mmoles) en diclorometano (10 ml). Dejar que la reacción se caliente a temperatura ambiente y agitar durante 72 horas. Usar la solución directamente para la química posterior: MS (m/z): 178 (M+1).

Preparación 39

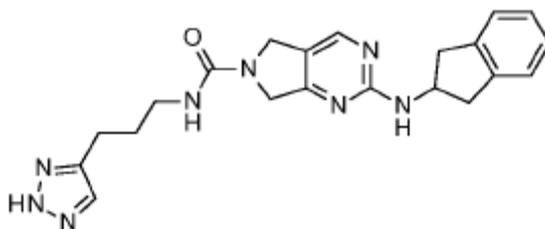
Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-n-(pent-4-in-1-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida.



5 **Esquema T, etapa B.** Añadir hidrato de diclorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-amina (0,266 g; 0,5 equiv; 0,78 mmoles) seguido de trietilamina (1,08 ml; 5 equiv; 7,76 mmoles) y 4-piridinamina, N,N-dimetil- (0,029 g; 0,15 equiv; 0,23 mmoles) a una solución a -78°C de N-pent-4-inilimidazol-1-carboxamida (0,275 g; 1,0 equiv; 1,55 mmoles) en diclorometano (5 ml). Dejar que la solución de color marrón claro se caliente a temperatura ambiente y agitar durante 24 horas. Cargar la mezcla de reacción directamente en una columna de sílice y purificar mediante cromatografía en columna (del 10 al 30% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-n-(pent-4-in-1-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (0,293 g; 63%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 362 (M+1).

Ejemplo 17

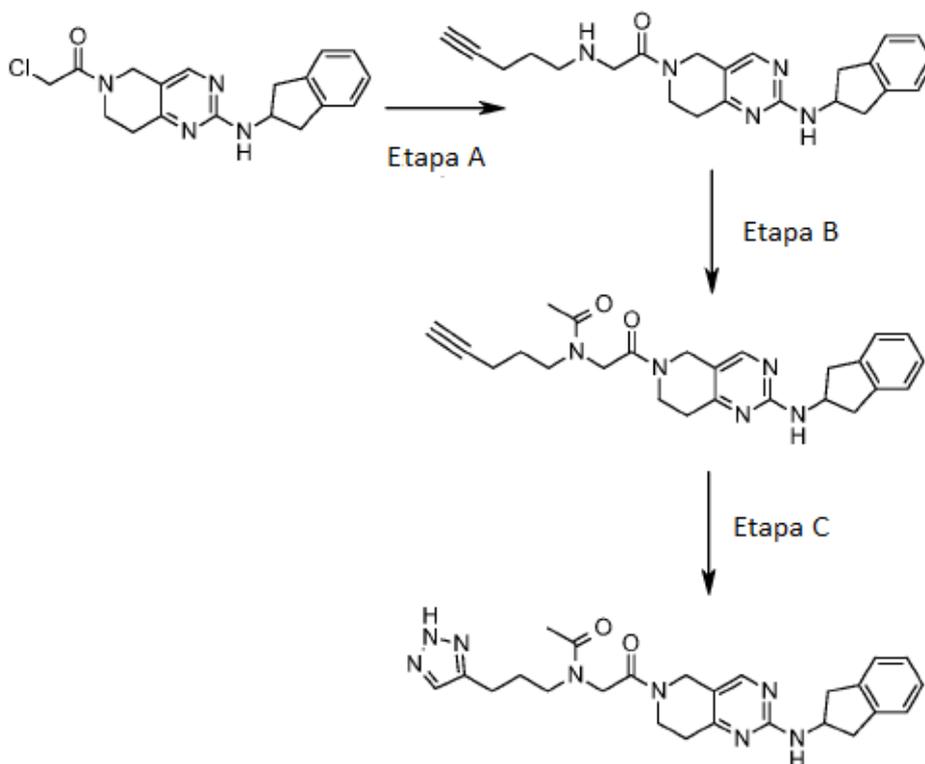
10 Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-N-[3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida.



20 **Esquema T, etapa C.** Añadir sulfato de cobre (II) pentahidratado (0,049 g; 0,2 equiv; 0,20 mmoles) y sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,388 g; 2,0 equiv; 1,96 mmoles) a una solución desoxigenada de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-N-(pent-4-in-1-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (0,354 g; 1,0 equiv; 0,98 mmoles) en dimetilformamida (3,26 ml) y agua (3,26 ml). Añadir azidotrimetilsilano (1,04 ml; 8 equiv; 7,84 mmoles) y calentar la mezcla a 90°C durante 1 hora, enfriar a temperatura ambiente y agitar durante 16 horas. Concentrar la solución hasta la sequedad, y purificar el semisólido naranja resultante mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-N-[3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (0,085 g; 21%) como un sólido: MS (m/z): 405 (M+1).

25

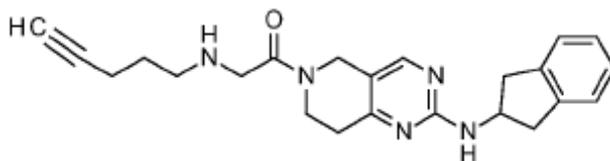
Esquema U



Preparación 40

Síntesis de 1-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-2-(pent-4-inilamino)etanona.

5



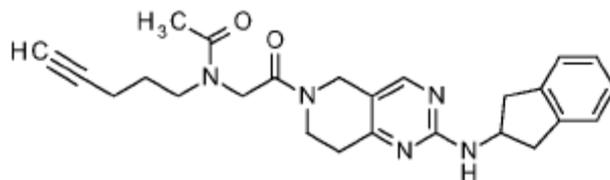
Esquema U, etapa A. Añadir trietilamina (0,434 ml; 2,0 equiv; 3,12 mmoles) seguido de 4-pentin-1-amina (0,194 ml; 1,50 equiv; 2,34 mmoles) a una solución de 2-cloro-1[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]etanona (0,534 g; 1,0 equiv; 1,56 mmoles) en tetrahidrofurano (5,19 ml). Agitar durante 48 horas a 55°C. La solución se concentró directamente para proporcionar 1-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-2-(pent-4-inilamino)etanona (0,606 g; 100%): MS (m/z): 390 (M+1).

10

Preparación 41

Síntesis de N-{2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil}-n-(pent-4-in-1-il)acetamida.

15



Esquema U, etapa B. Añadir anhídrido de ácido acético (0,176 ml; 1,20 equiv; 1,87 mmoles) seguido de trietilamina (0,325 ml; 1,5 equiv; 2,33 mmoles) a una solución de 1-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-2-(pent-4-inilamino)etanona (0,606 g; 1,0 equiv; 1,56 mmoles) en diclorometano (5,2 ml). Diluir la mezcla de reacción con agua y diclorometano. Separar las capas y lavar el extracto orgánico con salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar a un aceite de color naranja/marrón. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 2% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar la N-{2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil}-n-(pent-4-in-1-il)acetamida deseada (0,138 g; 21%): MS (m/z): 432 (M+1).

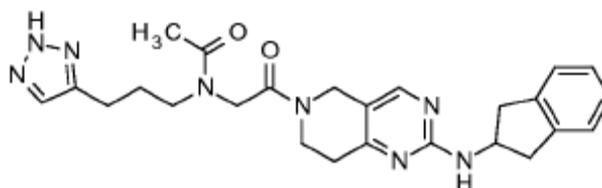
20

25

Ejemplo 18

Síntesis de N-{2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil}-N-[3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]acetamida.

30

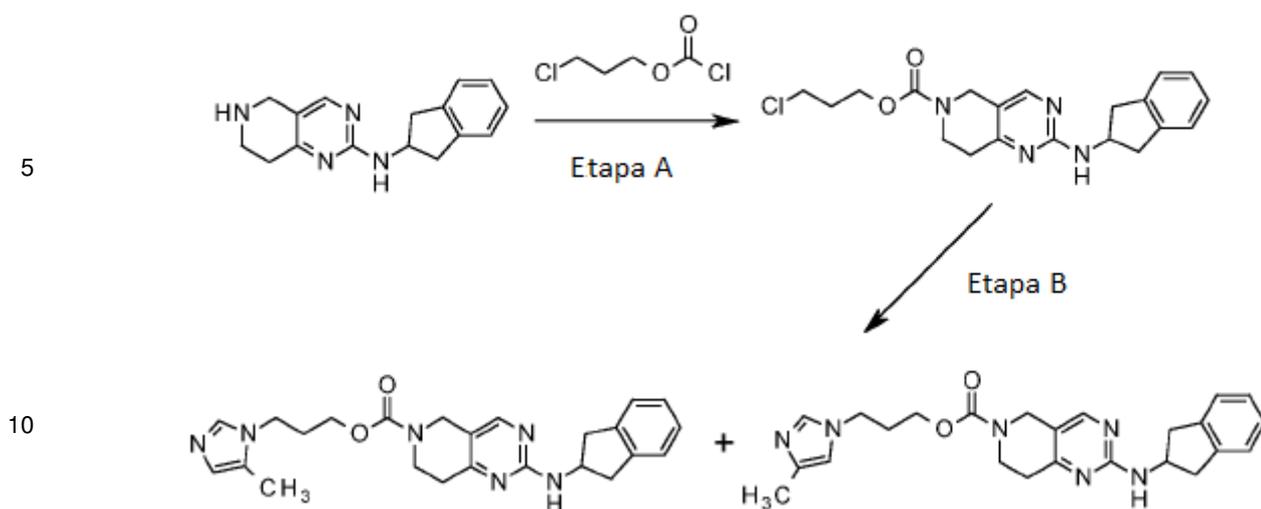


Esquema U, etapa C. Añadir sulfato de cobre (II) pentahidratado (0,016 g; 0,2 equiv; 0,063 mmoles) y sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,126 g; 2,0 equiv; 0,64 mmoles) a una solución desoxigenada que contiene N-{2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil}-n-(pent-4-in-1-il)acetamida (0,137 g; 1,0 equiv; 0,32 mmoles) en dimetilformamida (2,12 ml) y agua (1,06 ml). Añadir azidotrimetilsilano (0,34 ml; 8 equiv; 2,54 mmoles) y calentar la solución resultante a 90°C durante 1 hora. Concentrar la mezcla de reacción a una pasta de color marrón y purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar N-{2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil}-N-[3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]acetamida (0,036 g; 25%) MS (m/z): 475 (M+1).

35

40

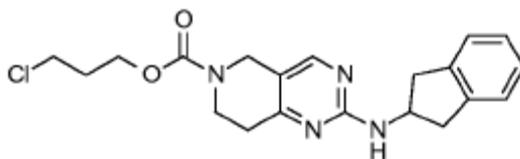
Esquema V



Preparación 42

Síntesis de 2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-cloropropilo.

15



20

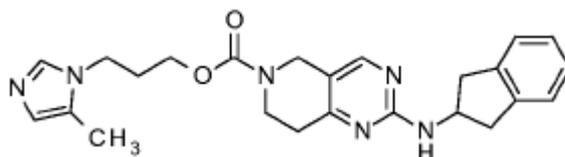
25

Esquema V, etapa A. Añadir una solución de carbonocloridato de 3-cloropropilo (0,55 ml; 1,2 equiv; 4,51 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) durante 1 hora a una mezcla de N-indan-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (1,00 g; 1,0 equiv; 3,75 mmoles) y trietilamina (1,10 ml; 2,1 equiv; 7,88 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml). Agitar durante 2 horas, a continuación, diluir con diclorometano y bicarbonato de sodio saturado y separar las capas. Además, extraer la capa acuosa con diclorometano (2x). Secar los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta la sequedad para proporcionar un aceite de color amarillo. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (10% de metanol en diclorometano) para obtener 2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-cloropropilo (1,146 g; 79%): MS (m/z): 387 (M+1).

Ejemplo 19

Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilo.

30



35

40

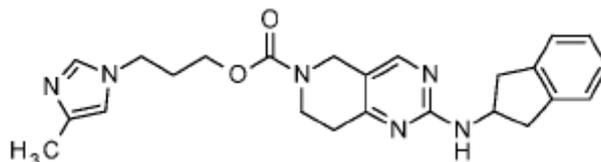
Esquema V, etapa B. Añadir hidruro de sodio (0,121 g 2,2 equiv; 3,01 mmoles) a una solución de 4(5)-metilimidazol (0,180 g; 1,6 equiv; 2,19 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml). Enfriar la mezcla de reacción a 0°C y agitar durante 15 minutos antes de añadir 2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-cloropropilo (0,530 g; 1,0 equiv; 1,37 mmoles). Dejar que la reacción se agite a temperatura ambiente durante 24 horas. Diluir la mezcla de reacción con diclorometano y agua y separar las capas. Además, extraer la capa acuosa con diclorometano (2x). Secar los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta la sequedad para proporcionar un líquido de color amarillo. Purificar los productos crudos mediante cromatografía en columna (del 0 al 15% de metanol en diclorometano) para proporcionar una mezcla de ambos productos regioisoméricos. Una purificación adicional usando un soporte cromatográfico quiral (chiralcel OJ-H, 5% de acetonitrilo en metanol con 0,2% de isopropilamina) proporciona el producto 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-(5-

metil-1H-imidazol-1-il)propilo (0,055 g; 12%). MS (m/z): 433 (M+1).

Ejemplo 20

Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilo.

5

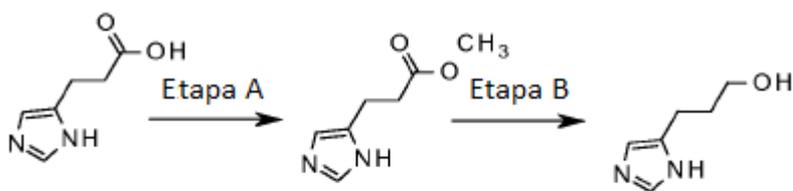


10

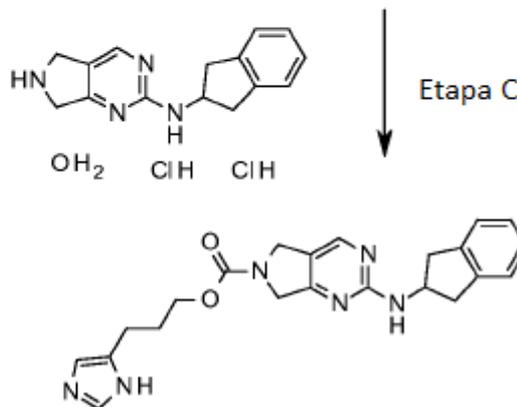
Preparar sustancialmente tal como se ha descrito en el Ejemplo 19. Una purificación adicional usando un soporte cromatográfico quiral (chiralcel OJ-H, 5% de acetonitrilo en metanol con 0,2% de isopropilamina) proporciona el producto 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilo (0,111 g; 25%). MS (m/z): 433 (M+1).

Esquema W

15



20

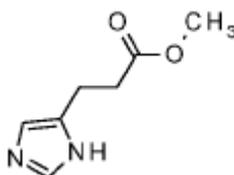


25

Preparación 43

Síntesis de 3-(1H-imidazol-5-il)propanoato de metilo.

30



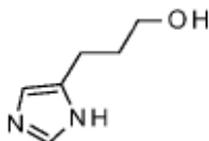
35

Esquema W, etapa A. Añadir cloruro de tionilo (0,75 ml) a una solución a -78°C de ácido 3-(1H-imidazol-5-il)propanoico (2,0 g; 1,0 equiv; 14,27 mmoles) en metanol (18 ml). Dejar que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente y agitar durante 30 minutos. Añadir bicarbonato de sodio saturado (10 ml) a la mezcla de reacción y concentrar. Suspender el residuo resultante en metanol (10 ml) y filtrar, a continuación, concentrar para proporcionar 3-(1H-imidazol-5-il)propanoato de metilo (2,2 g; 100%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 155 (M+1).

Preparación 44

Síntesis de 3-(1H-imidazol-5-il)propan-1-ol.

5



Esquema W, etapa B. Añadir hidruro de litio y aluminio (1M en tetrahidrofurano; 17 ml; 2,0 equiv; 17,00 mmoles) gota a gota durante 5 minutos a una solución a 0°C de 3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (2,2 g; 1,0 equiv; 8,52 mmoles) en tetrahidrofurano (85 ml). Calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y agitar durante 16 horas. Añadir agua (0,65 ml), 15% de hidróxido de sodio (0,65 ml) y agua (1,95 ml) secuencialmente, a continuación, agitar durante 30 minutos. Filtrar el sólido resultante y enjuagar con acetona. Concentrar el filtrado para proporcionar 3-(1H-imidazol-5-il)propan-1-ol (3,0 g; 61%) como un sólido de color blanco. Para purificar adicionalmente el producto, suspender una porción de 3-(1H-imidazol-4-il)propan-1-ol (1,5 g) en agua (50 ml) y agitar a 100°C durante 2 horas. Filtrar la mezcla de producto y concentrar el filtrado para proporcionar 3-(1H-imidazol-5-il)propan-1-ol puro (0,5 g) como un sólido blancuzco: MS (m/z): 127 (M+1).

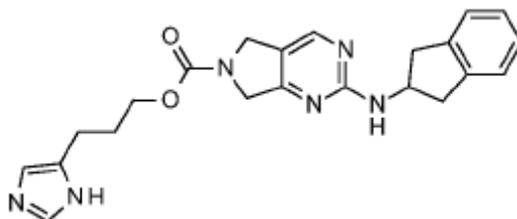
10

15

Ejemplo 21

Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-(1H-imidazol-5-il)propilo.

20



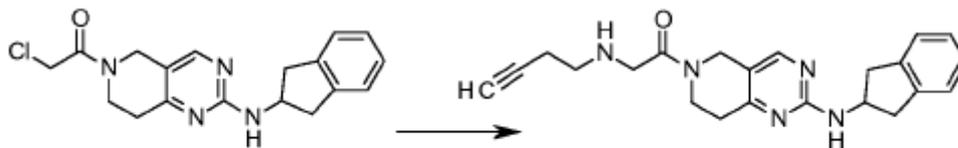
Esquema W, etapa C. Añadir 1,1'-carbonildiimidazol (0,51 g; 1,2 equiv; 3,15 mmoles) a una solución de 3-(1H-imidazol-5-il)propan-1-ol (0,50 g; 1,0 equiv; 2,62 mmoles) en dimetilformamida (8,5 ml) y agitar durante 1 hora. Lentamente añadir hidrato de diclorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-amina (0,94 g; 1,10 equiv; 2,89 mmoles) a la solución indicada anteriormente. Agitar durante 16 horas a temperatura ambiente y a continuación calentar a 60°C durante otras 16 horas. Dividir la mezcla de reacción entre agua y cloroformo y separar las capas. Extraer adicionalmente la capa acuosa con cloroformo (2x). Secar los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta obtener un líquido viscoso. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 20% de metanol en diclorometano) para proporcionar 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de 3-(1H-imidazol-5-il)propilo (0,041 g; 4%) como un sólido de color marrón: MS (m/z): 405 (M+1).

25

30

Esquema X

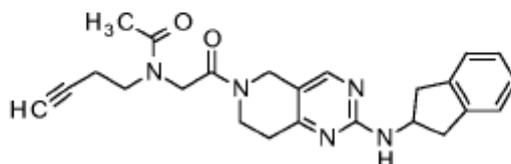
35

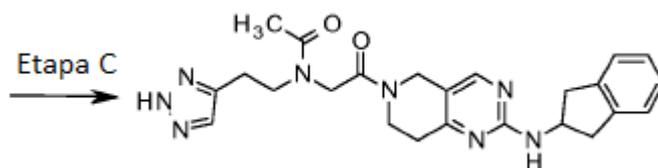


Etapa A

40

Etapa B

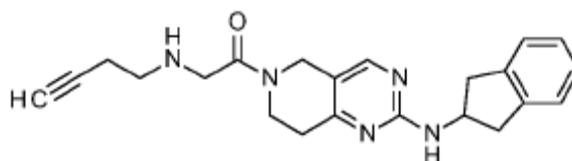




5

Preparación 45

Síntesis de 2-(but-3-inilamino)-1-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]etanona.



10

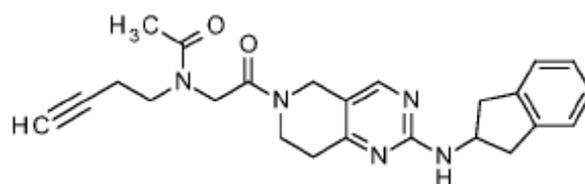
Esquema X, etapa A. Añadir trietilamina (0,85 ml; 2,0 equiv; 6,13 mmoles) seguido de 1-amino-3-butino (0,38 ml; 1,5 equiv; 4,59 mmoles) a una solución de 2-cloro-1[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]etanona (1,05 g; 1,0 equiv; 3,06 mmoles) en tetrahidrofurano (10,2 ml), y calentar a 55°C durante 16 horas, a continuación, concentrar y usar la 2-(but-3-inilamino)-1-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]etanona directamente en la etapa siguiente: MS (m/z): 376 (M+1).

15

Preparación 46

Síntesis de N-(but-3-in-1-il)-n-{2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil}acetamida.

20



Esquema X, etapa B. Añadir cloruro de acetilo (0,041 ml; 1,2 equiv; 0,58 mmoles) y trietilamina (0,101 ml; 1,5 equiv; 0,73 mmoles) a una solución de 2-(but-3-inilamino)-1-[2-(indan-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]etanona (0,303 g; 1,0 equiv; 0,48 mmoles) en diclorometano (1,61 ml). Después de 5 minutos, diluir la reacción con agua y diclorometano (20 ml) y separar las capas. Lavar la capa orgánica con salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta obtener un aceite de color naranja/marrón. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 80% de acetona en diclorometano) para proporcionar N-(but-3-in-1-il)-n-{2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil}acetamida (0,08 g; 38%): MS (m/z): 418 (M+1).

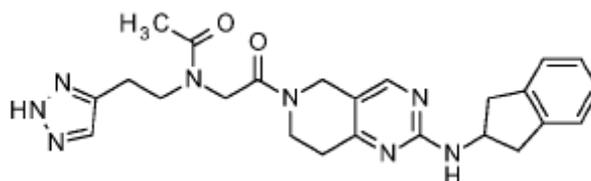
25

30

Ejemplo 22

Síntesis de N-{2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil}-n-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]acetamida.

35

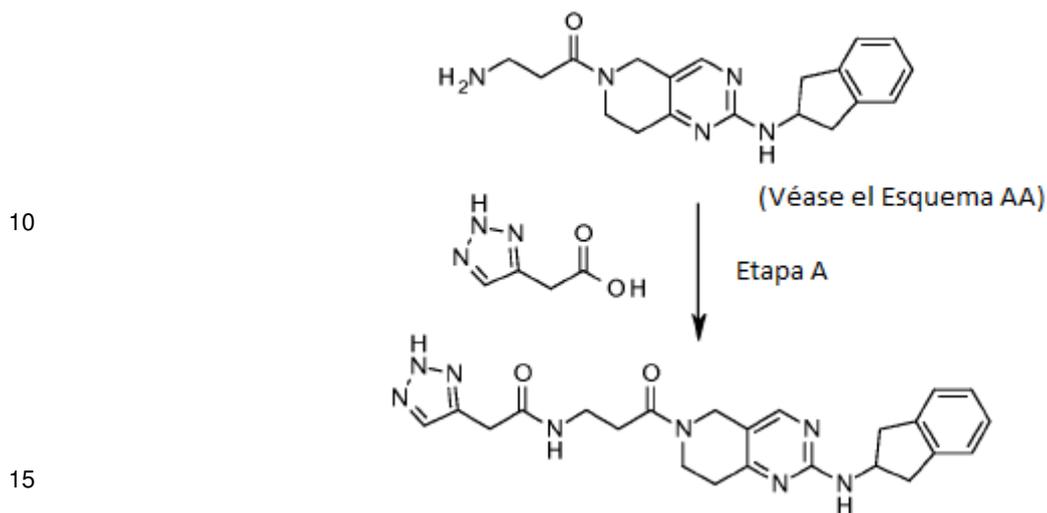


Esquema X, etapa C. Añadir sulfato de cobre (II) pentahidratado (0,009 g; 0,2 equiv; 0,036 mmoles) y sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,071 g; 2,0 equiv; 0,36 mmoles) a una solución desoxigenada que contiene N-(but-3-in-1-il)-N-{2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil}acetamida (0,075 g; 1,0 equiv; 0,18 mmoles) en dimetilformamida (1,20 ml) y agua (0,6 ml). Añadir azidotrimetilsilano (0,19 ml; 8 equiv; 1,44 mmoles) y calentar a 90°C durante 1,5 horas. Diluir la mezcla de reacción con agua y extraer con acetato de etilo (3x50 ml). Lavar los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para obtener

40

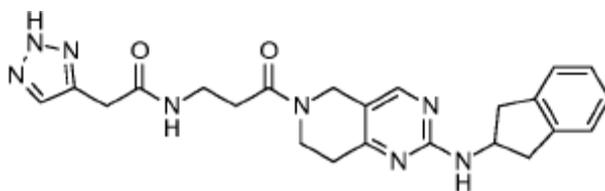
un aceite de color amarillo. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 80% de acetona en diclorometano) para proporcionar N-[2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-oxoetil]-n-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]acetamida (0,025 g; 30%) como una espuma de color amarillo: MS (m/z): 461 (M+1).

5

Esquema Y**Ejemplo 23**

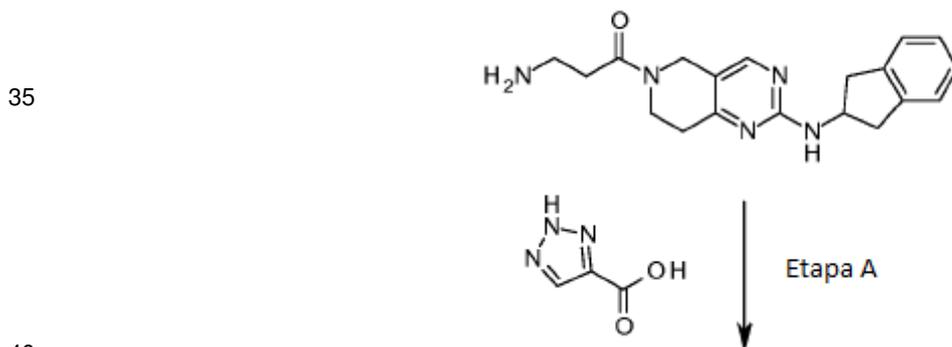
Síntesis de N-[3-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-oxopropil]-2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetamida.

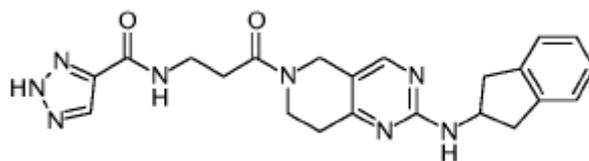
20



25 Esquema Y, etapa A. Añadir clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodlimida (0,111 g; 1,5 equiv; 0,58 mmoles) a una solución de 2-(2H-triazol-4-il)acetamida (0,056 g; 1,1 equiv; 0,42 mmoles), 3-amino-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]propan-1-ona (0,13 g; 1,0 equiv; 0,39 mmoles), y N,N-dimetil-4-piridinamina, (0,0094 g; 0,2 equiv; 0,077 mmoles) en diclorometano (1,28 ml). Agitar la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Cargar la solución directamente en la columna de gel de sílice y purificar mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar N-[3-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-oxopropil]-2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetamida (0,098 g; 57%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 447 (M+1).

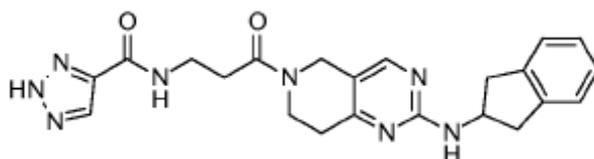
30

Esquema Z



5 Ejemplo 24

Preparación de N-{3-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-oxopropil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



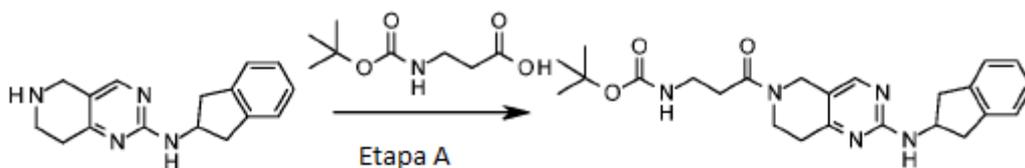
10

Esquema Z, etapa A. Añadir clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,111 g; 1,5 equiv; 0,58 mmoles) a una solución de ácido 2H-triazol-4-carboxílico (0,048 g; 1,1 equiv; 0,42 mmoles), 3-amino-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]propan-1-ona (0,13 g; 1,0 equiv; 0,39 mmoles), y N,N-dimetil-4-piridinamina, (0,0094 g; 0,2 equiv; 0,077 mmoles) en diclorometano (1,28 ml). Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Cargar la mezcla directamente en una columna de gel de sílice y purificar mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar N-{3-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-oxopropil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (0,105 g; 63%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 433 (M+1).

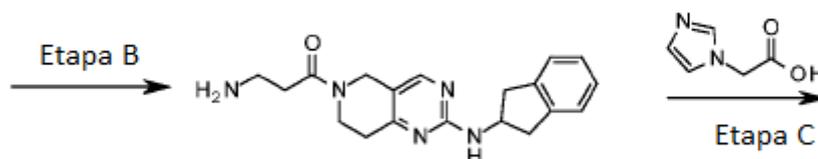
15

20

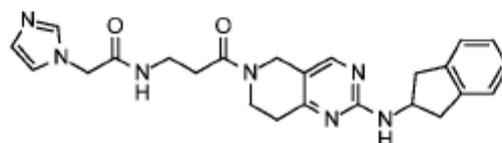
Esquema AA



25

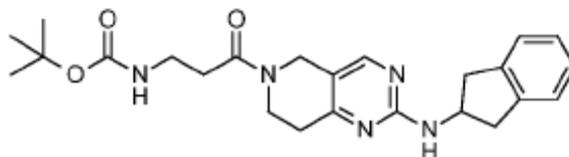


30



Preparación 47

35 Síntesis de {312-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-oxopropil}carbamato de tert-butilo.

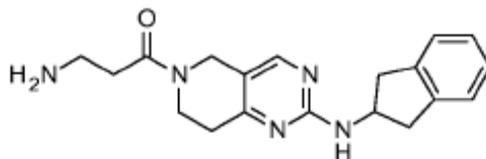


5 Esquema AA, etapa A. Añadir clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,69 g; 1,5 equiv; 14,06 mmoles) a un matraz que contiene ácido 3-(ter-butoxicarbonilamino)propanoico (1,8 g; 1,0 equiv; 9,37 mmoles), N-indan-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (2,50 g; 1,0 equiv; 9,37 mmoles) y N,N-dimetil-4-piridinamina, (0,229 g; 0,2 equiv; 1,87 mmoles) en diclorometano (30 ml). Agitar la mezcla durante 2 horas, a continuación, cargar la solución directamente en una columna de gel de sílice y purificar mediante cromatografía en columna (del 30 al 100% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar {3-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido(4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-oxopropil}carbamato de ter-butilo (3,42 g; 83%) como una espuma incolora: MS (m/z): 438 (M+1).

Preparación 48

Síntesis de 3-amino-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]propan-1-ona.

10



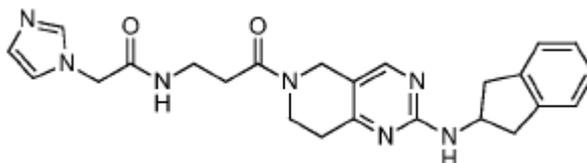
15 Esquema AA, etapa B. Añadir ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de {3-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-oxopropil}carbamato de ter-butilo (0,19 g; 1,0 equiv; 0,44 mmoles) en diclorometano (1 ml) y agitar durante 16 horas. Concentrar la mezcla y a continuación dividir el residuo entre diclorometano e hidróxido de sodio 1N. Separar las capas y extraer adicionalmente la capa acuosa con diclorometano. Lavar los extractos orgánicos combinados con salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para proporcionar la 3-amino-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]propan-1-ona deseada (0,145 g; 98%): MS (m/z): 338 (M+1).

20

Ejemplo 25

Síntesis de H-{3-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-oxopropil}-2-(1H-imidazol-1-il)acetamida.

25

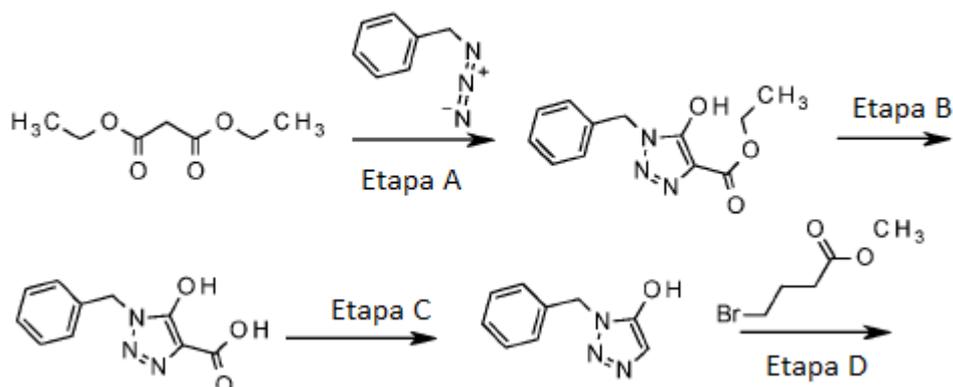


30 Esquema AA, etapa C. Añadir clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,124 g; 1,5 equiv; 0,65 mmoles) a una solución de ácido 2-imidazol-1-ilacético (0,060 g; 1,1 equiv; 0,47 mmoles), 3-amino-1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido(4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]propan-1-ona (0,145 g; 1,0 equiv; 0,43 mmoles), y N,N-dimetil-4-piridinamina, (0,0105 g; 0,2 equiv; 0,086 mmoles) en diclorometano (1,43 ml). Agitar la solución resultante durante 16 horas. Cargar la solución directamente en la columna de gel de sílice y purificar mediante cromatografía en columna (del 0 al 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar H-{3-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-3-oxopropil}-2-(1H-1,2,3-imidazol-1-il)acetamida (0,094 g; 49%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 446 (M+1).

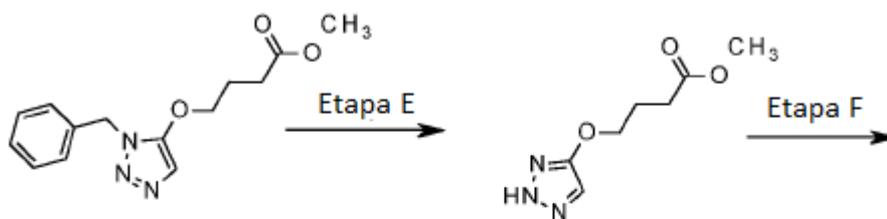
35

Esquema BB

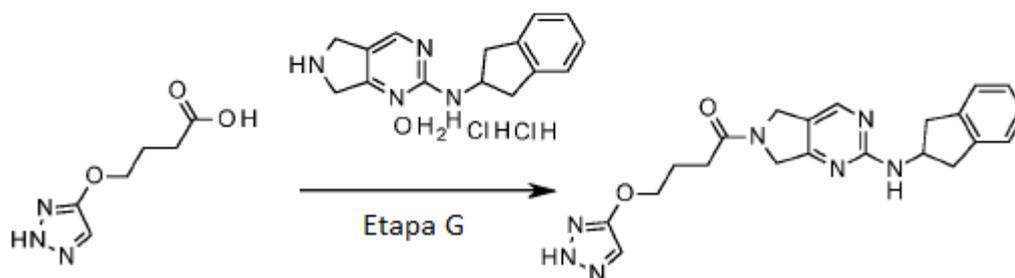
40



5



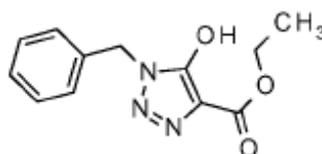
10



Preparación 49

Síntesis de 1-bencil-5-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo.

15



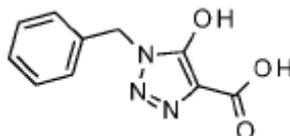
20

Esquema BB, etapa A. Añadir propanodioato de dietilo (7,16 ml; 1,3 equiv; 46,67 mmoles) seguido de carbonato de potasio (19,85 g; 4 equiv; 143,60 mmoles) a una solución de azida de bencilo (4,5 ml; 1,0 equiv; 35,90 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (36 ml), y calentar la solución resultante durante 16 horas a 40°C. Añadir ácido clorhídrico 5 N hasta que el pH = 1 y, a continuación, filtrar el precipitado resultante. Lavar el precipitado con agua y secar para proporcionar 1-bencil-5-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (5,65 g; 64%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 248 (M+1).

Preparación 50

Síntesis de ácido 1-bencil-5-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

25



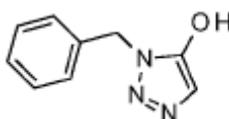
30

Esquema BB, etapa B. Agitar una solución a 90°C de 1-bencil-5-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (1,46 g; 1,0 equiv; 5,90 mmoles) e hidróxido de sodio (1N; 10,00 ml; 1,7 equiv; 10,00 mmoles) durante 9 horas. Añadir ácido clorhídrico 1N hasta que el pH sea 2, a continuación, filtrar la reacción y secar la torta de filtrado para proporcionar ácido 1-bencil-5-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1,15 g; 89%): MS (m/z): 220 (M+1).

Preparación 51

Síntesis de 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-ol.

35

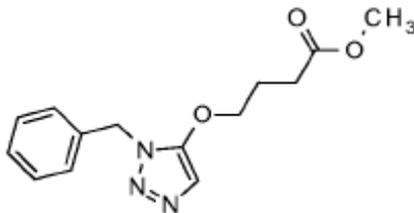


Esquema BB, etapa C. Colocar una solución de ácido 1-bencil-5-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1.25 g; 1,0 equiv;

5,70 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) en un bloque de reacción precalentado a 125°C y calentar durante 2 minutos. Dejar que la reacción se enfríe a temperatura ambiente y usar el 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-ol inmediatamente en la siguiente etapa: MS (m/z): 176 (M+1).

Preparación 52

5 Síntesis de 4-[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi]butanoato de metilo.



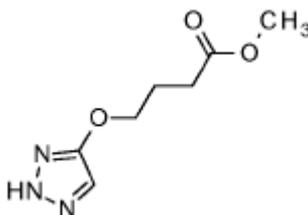
10

Esquema BB, etapa D. Añadir 4-bromobutirato de metilo (1,48 ml; 2,0 equiv; 11,42 inmoles) a una solución de 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-ol (1,0 g; 1,0 equiv; 5,71 mmoles) y carbonato de potasio (1,59 g; 2,0 equiv; 11,42 mmoles) en dimetilformamida (2 ml). Calentar la reacción a 50°C durante 1 hora, a continuación, enfriar a temperatura ambiente y agitar durante 16 horas. Diluir la reacción con acetato de etilo y agua. Separar las capas y extraer adicionalmente la capa acuosa con acetato de etilo. Lavar los extractos orgánicos combinados con agua (3x), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el producto crudo mediante cromatografía en columna (del 0 al 50% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar 4-[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi]butanoato de metilo (0,506 g; 32%): MS (m/z): 276 (M+1).

15

Preparación 53

20 Síntesis de 4-(2H-triazol-4-iloxi)butanoato de metilo.



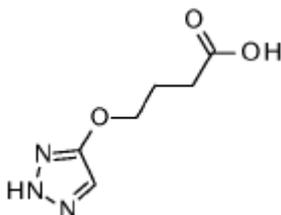
25

Esquema BB, etapa E. Añadir 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado a una solución heterogénea de 4-[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi]butanoato (0,50 g; 1,0 equiv; 1,82 mmoles) y 10% de paladio sobre carbono (0,05 g; 0,025 equiv; 0,047 mmoles) en etanol (7 ml). Evacuar y volver a llenar con nitrógeno (3x), a continuación, hidrógeno (3x) y agitar vigorosamente la mezcla de reacción durante 16 horas en hidrógeno de 345 kPa. Filtrar los contenidos y concentrar el filtrado para proporcionar 4-(2H-triazol-4-iloxi)butanoato de metilo (0,335 g; 99%). MS (m/z): 184(M-1).

30

Preparación 54

Síntesis de ácido 4-(2H-triazol-4-iloxi)butanoico.



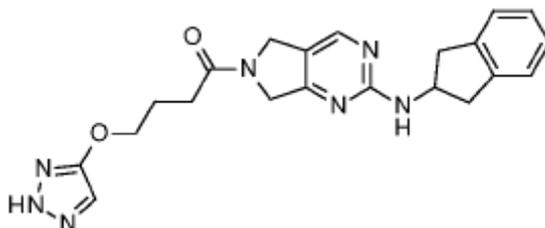
35

40 Esquema BB, etapa F. Añadir hidróxido de sodio 1N (2,32 ml; 2,0 equiv; 2,32 mmoles) a una solución de 4-(2H-triazol-4-iloxi)butanoato (0,215 g; 1,0 equiv; 1,16 mmoles) en etanol (1 ml) y calentar la mezcla a 60°C durante 16 horas. Añadir ácido clorhídrico 1N (2,32 ml; 2,0 equiv; 2,32 mmoles) y concentrar para proporcionar ácido 4-(2H-triazol-4-

iloxi)butanoico (0,20 g; 100%). Usar sin purificación adicional en la siguiente etapa: MS (m/z): 170(M-1).

Ejemplo 26

Síntesis de 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-5-iloxi)butan-1-ona.



Esquema BB, etapa G. Añadir clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,168 g; 1,5 equiv; 0,88 mmoles) y diisopropiletilamina (0,41 ml; 4 equiv; 2,34 mmoles) a una solución de ácido 4-(2H-triazol-4-iloxi)butanoico (0,1 g; 1,0 equiv; 0,58 mmoles) e hidrato de diclorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-amina (0,201 g; 1,0 equiv; 0,58 mmoles) y N,N-dimetil-4-piridinamina, (0,014 g; 0,2 equiv; 0,12 mmoles) en diclorometano (5,8 ml). Agitar la reacción durante 2 horas, a continuación, cargar la mezcla de reacción directamente en la columna de gel de sílice. Purificar mediante cromatografía en columna (10% (amoníaco 2 N en metanol)/acetato de etilo) para proporcionar 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-5-iloxi)butan-1-ona (0,104 g; 44%) como un sólido de color blanco: MS (m/z): 406 (M+1).

Inhibición de autotaxina según se mide mediante la liberación de colina

El objetivo de este ensayo es detectar la inhibición de autotaxina usando un ensayo de liberación de colina.

Los compuestos de ensayo (10 mM de existencias en DMSO al 100%) se diluyen en serie en DMSO al 100% resultando en 10 concentraciones de 100 X de inhibidor en placas de 96 pocillos de mitad de área (Corning 3992). Cada uno de estos 10 pocillos en DMSO al 100% se diluye 1:33,33 en un tampón de ensayo en placas de 96 pocillos de fondo redondo (Fisher 12565502) resultando en 3X de concentraciones en pocillos que contienen DMSO al 3%. El tampón de ensayo es Tris pH8 50 mM, KCl 0,5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, 0,01% de TRITON™ X-100 (Sigma T9284) y 0,01% de albúmina de suero bovino sin ácidos grasos (Sigma A8806). A continuación, se añade, una vez, una alícuota de 20 µl de cada compuesto de ensayo de 3X a las placas de 96 pocillos de fondo plano de color negro (Corning 3991). A continuación, se añade una alícuota de 20 µl por pocillo de 3X de autotaxina humana recombinante (autotaxina humana de cadena completa con un marcador His de extremo C transfectada en células 293E y purificada mediante quelante de níquel y cromatografía de exclusión por tamaño) a cada pocillo excepto para los pocillos de control no enzimáticos. Se añade una alícuota de 20 µl por pocillo del tampón de ensayo a los pocillos de control no enzimáticos. Se añade una alícuota de 20 µl de un cóctel 3X que contiene colina oxidasa (Sigma C5896), peroxidasa de rábano picante (Sigma P8125), amplex ultrared (Invitrogen A36006) y el sustrato de autotaxina lisofosfatidilcolina (LPC) 16:0 (Avanti Polar Lipids 855675P) a cada pocillo mientras se evita la exposición a la luz. Las concentraciones finales de colina oxidasa, peroxidasa de rábano picante, amplex ultrared y LPC 16:0 en el pocillo son de 0,4 unidades/ml, 4 unidades/ml, 40 µM y 30 µM respectivamente. A continuación, la placa se sella con sellos de lámina de aluminio y se incuba a 37°C durante 1 hora en una incubadora Labline Imperial III. Durante esta incubación, la LPC es escindida por la autotaxina resultando en ácido lisofosfatídico (LPA) 16:0 y colina. La colina liberada se oxida mediante colina oxidasa resultando en betaína y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno reacciona con el peróxido de rábano picante y amplex ultrared para formar la molécula fluorescente resorufina. La resorufina en las placas se mide con un fluorómetro SpectraMax Gemini EM a longitudes de onda de excitación-emisión de 530-590 nm usando el software SoftMax Pro 4.8. Los valores IC₅₀ se calculan usando ajustes de curva de 4 parámetros con la herramienta de ajuste de curvas interna Lilly software OLO. Los resultados se expresan como la media aritmética +/- desviación estándar; n=x. Los compuestos de los Ejemplos 1-15 en la presente memoria se ensayaron esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y mostraron un valor IC₅₀ para autotaxina menor de aproximadamente 100 nM. Los siguientes compuestos ejemplares se ensayaron esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y exhibieron la siguiente actividad para la autotaxina:

Tabla 1: Inhibición de autotaxina: Ensayo de liberación de colina

Compuesto de ensayo	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 1 y 1a	5,7 nM (n=7)

Ejemplo 2 y 2a	<1,7 nM (n=5)
----------------	---------------

Los datos en la Tabla 1 ilustran que los compuestos de la Tabla 1 inhiben la autotaxina usando el ensayo de liberación de colina in vitro.

Reducción de LPA en presencia de plasma humano

5 El siguiente ensayo tiene como objetivo medir la reducción de LPA. Este ensayo es una herramienta que puede usarse para identificar los compuestos inhibidores de LPA mediados por autotaxina cuando se usa para ensayar compuestos que han sido identificados como inhibidores de autotaxina. Se cree que la biosíntesis de LPA a través de la autotaxina es la fuente de LPA para el dolor neuropático mediado por LPA₁. Makoto Inoue, et. al, "Autotaxin, a synthetic enzyme of lysophosphatidic acid (LPA), mediates the induction of nerve-injured neuropathic pain", Molecular Pain, 2008, 4:6. La incubación dirigida de la biosíntesis de LPA mediada por autotaxina está apoyada por los resultados de este ensayo.

10 Unidades de plasma a partir de donantes hembra humanos saludables recolectadas en heparina de sodio (Lampire Biologicals) se agrupan, se reparten en alícuotas y se almacenan a -80°C. El día del ensayo, las alícuotas del plasma se descongelan y se hacen girar durante 10 minutos a 3.000 RPM a 4°C en una centrifugadora para eliminar los desechos. Se añade una alícuota de 90 µl a cada pocillo de una placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos. Se añade una alícuota de 10 µl del compuesto de ensayo 10X que contiene DMSO al 10% en tampón de ensayo (Tris pH8 50 mM, KCl 0,5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM) a cada pocillo excepto para los pocillos de control que no contienen ningún compuesto de ensayo. Esto resulta en 10 concentraciones 1X del compuesto de ensayo, individualmente, con una concentración final de 1% de DMSP en 90% de plasma. Se añade una alícuota de 10 µl de DMSO al 10% en un tampón de ensayo sin el compuesto de ensayo a los pocillos (n=8) de control del compuesto de ensayo de 0 horas (n=8) y 3 horas. Se añade una alícuota de 10 µl de ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) 500 mM a cada uno de los pocillos de control del compuesto que no es de ensayo de 0 horas con respecto para quelar la autotaxina endógena. Todo el contenido de los pocillos de control del compuesto que no es de ensayo de 0 horas se transfiere a una nueva placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos y se congela a -80°C. La placa que contiene plasma +/-compuestos de ensayo (menos los pocillos de control no inhibidores de 0 horas) se incuba a continuación durante 3 horas a 37°C en una incubadora de hibridación modelo 400 Robbins Scientific™ mientras se agita a 14.000 RPM. Durante estas 3 horas de incubación, las lecitin colesterol aciltransferasas presentes en el plasma escinden la fostatidilcolina resultando niveles plasmáticos superiores del sustrato de autotaxina lisofosfatidilcolina (LPC). Los niveles aumentados de LPC endógena son escindidos por la autotaxina endógena resultando en concentraciones plasmáticas superiores del ácido lisofosfatídico (LPA) endógeno (Nakamura et al, Clinical Biochemistry 40 (2007), 274-277). Este aumento en LPA en la incubación de 3 horas puede inhibirse mediante los inhibidores de la autotaxina. Después de la incubación de 3 horas, se añaden 10 µl de EDTA 500 mM a todos los pocillos restantes (pocillos que contienen compuesto de ensayo y pocillos de control de compuesto que no es de ensayo, de 3 horas) para quelar la autotaxina endógena. A continuación, se añade todo el contenido de estos pocillos a la placa que contiene el plasma de control del compuesto que no es de ensayo, de 0 horas, que se había almacenado previamente a -80°C (sin descongelar el plasma de 0 horas). A continuación, la placa se vuelve a cubrir con un sello de lámina de aluminio y se coloca de nuevo a -80°C hasta la extracción para un análisis de espectrometría de masas. El día de la extracción, las placas se descongelan en hielo y 25 µl del plasma de cada pocillo se transfieren a una placa cuadrada de 96 pocillos profundos TrueTaper™ de 2 ml (Analytical Sales and Products #968820). Se añade una alícuota de 400 µl de tampón de extracción (50% de metanol, 49,9% de acetónitrilo, 0,1% de ácido acético) que contiene estándares internos de LPA (50 ng/ml de LPA deuterio D5 16:0 y 50 ng/ml de LPA deuterio D5 18:0) a cada pocillo y se determina el LPA total en cada muestra mediante un análisis de espectrometría de masas. El porcentaje de reducción del LPA se calcula según la Fórmula siguiente: 100 - (plasma de 3 horas + compuesto de ensayo - control del compuesto que no es de ensayo de plasma de 0 horas) / (control del compuesto que no es de ensayo de plasma de 3 horas - control del compuesto que no es de ensayo de plasma de 0 horas) X 100

45 Los valores IC₅₀ se calculan usando un ajuste de curva de 4 parámetros. Los resultados se expresan como la media aritmética +/- desviación estándar; n=x. Los resultados de este ensayo usando compuestos de la presente invención muestran que la reducción de LPA depende de la dosis y es estadísticamente significativa.

Tabla 2: Reducción del LPA en plasma humano

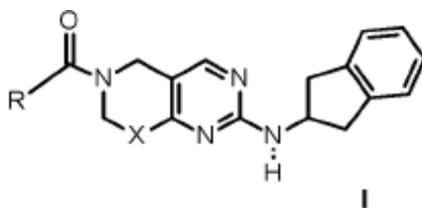
Compuesto de ensayo	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 1 y 1a	10 nM (n=6)
Ejemplo 2 y 2a	2,2 nM (n=4)

Los datos en la Tabla 2 demuestran que los compuestos disminuyen el LPA en presencia de plasma humano. Los resultados respaldan que los compuestos inhiben la biosíntesis de LPA mediada por autotaxina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

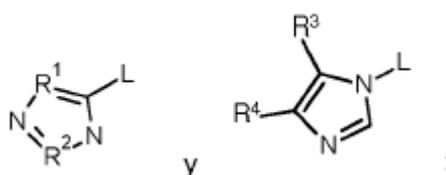
5



en la que X es un enlace o CH₂;

R se selecciona de entre el grupo que consiste en

10



R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en CH y N;

15

R³ es H o CH₃;

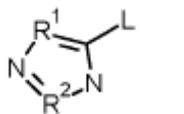
R⁴ es H o CH₃;

L se selecciona de entre el grupo que consiste en -O(CH₂)₃-, -C(O)NH(CH₂)₂-, -CH₂C(O)NH(CH₂)₂-, -(CH₂)₃N(C(O)CH₃)CH₂-, -(CH₂)₂N(C(O)CH₃)CH₂-, -(CH₂)₃NH-, -(CH₂)₂OCH₂-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₂NHCH₂-, -(CH₂)₃O- y -CH₂O(CH₂)₂-;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

2. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R es



25

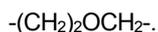
3. Compuesto o sal según la reivindicación 2, en el que R¹ es CH.

4. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en el que R² es N.

5. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que L se selecciona de entre el grupo que consiste en -(CH₂)₄-, -O(CH₂)₃-, -(CH₂)₂OCH₂-, -(CH₂)₃O- y -CH₂O(CH₂)₂-.

6. Compuesto o sal según la reivindicación 5, en el que L es

30



7. Compuesto o sal según la reivindicación 5, en el que L es -O(CH₂)₃-.

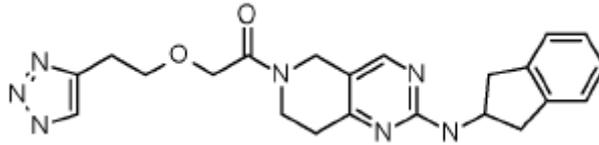
8. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que L se selecciona de entre el grupo que consiste en -(CH₂)₂N(C(O)CH₃)CH₂-, -(CH₂)₃N(C(O)CH₃)CH₂- y -CH₂C(O)NH(CH₂)₂-.

9. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que X es un enlace.

35

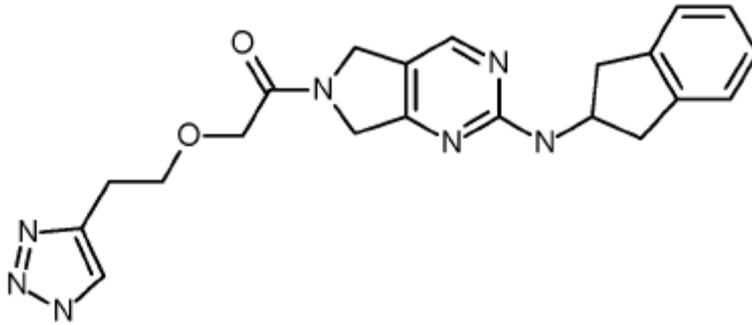
10. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que X es CH₂.

11. Compuesto o sal según la reivindicación 1, que es 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi]etanonona



5 12. Compuesto o sal según la reivindicación 1, que es 1-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi]etanona.

10



15

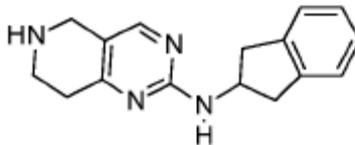
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en terapia.

20

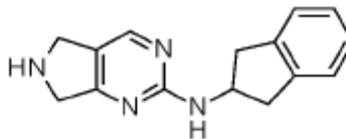
15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento del dolor.

16. Un compuesto intermedio de Fórmula:



25

17. Un compuesto intermedio de Fórmula:



30