

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 167**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2012** **PCT/US2012/047617**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013** **WO13016197**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2012** **E 12743023 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017** **EP 2734521**

54 Título: **Compuestos de tetrahidro-pirido-piridina y tetrahidro-pirido-pirimidina y su uso como moduladores de los receptores de C5a**

30 Prioridad:

22.07.2011 US 201161510643 P

27.09.2011 US 201161539732 P

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

11.10.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

GELIN, CHRISTINE;

FLYER, ALEC;

ADAMS, CHRISTOPHER, MICHAEL;

DARSIGNY, VERONIQUE;

HURLEY, TIMOTHY, BRIAN;

KARKI, RAJESHRI, GANESH;

JI, NAN;

KAWANAMI, TOSHIO;

MEREDITH, ERIK;

SERRANO-WU, MICHAEL, H.;

RAO, CHANG;

SOLOVAY, CATHERINE;

LEE, GEORGE, TIEN-SAN;

TOWLER, CHRISTOPHER;

HAR, DENIS;

SHEN, LICHUN;

HU, BIN;

JIANG, XINGLONG y

CAPPACI-DANIEL, CHRISTINA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 637 167 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tetrahidro-pirido-piridina y tetrahidro-pirido-pirimidina y su uso como moduladores de los receptores de C5a.

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere, en términos generales, a tetrahidro-pirido-piridina, a tetrahidro-pirido-pirimidina, y a compuestos heterocíclicos relacionados que actúan como moduladores de los receptores del complemento de mamífero C5a, y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos moduladores. La presente invención se refiere además al uso de estos moduladores en el tratamiento de una variedad de trastornos inflamatorios y del sistema inmunológico, y como sondas para la localización de los receptores de C5a.

10 Antecedentes de la invención

- El sistema de complemento es un componente crucial del sistema de inmunidad innato y comprende un grupo de proteínas que normalmente están presentes en un estado inactivo. Estas proteínas están organizadas en tres sendas de activación: la senda clásica, la senda de lectina, y la senda alternativa (V. M. Holers, En Clinical Immunology: Principles and Practice, Editorial R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). Las moléculas a partir de microorganismos, anticuerpos o componentes celulares pueden activar estas sendas, dando como resultado la formación de complejos de proteasa conocidos como C3-convertasa y C5-convertasa. La senda clásica es una cascada dependiente de calcio/magnesio, la cual es normalmente activada mediante la formación de complejos de antígeno-anticuerpo. También se puede activar de una manera independiente del anticuerpo por medio del enlace de la proteína C-reactiva que forma complejo con el ligando, y mediante muchos patógenos, incluyendo bacterias gram-negativas. La senda alternativa es una cascada dependiente del magnesio que se activa mediante el depósito y la activación de C3 sobre ciertas superficies susceptibles (por ejemplo, los polisacáridos de la pared celular de levaduras y bacterias, y ciertos materiales biopoliméricos).

- C5a, un péptido de 74 aminoácidos, se genera en la cascada de complemento mediante la disociación de la proteína de complemento C5 por medio de la enzima de convertasa de complemento C5. El C5a tiene efectos tanto anafilatóticos (por ejemplo, broncoconstrictores y espasmogénicos vasculares), y quimiotácticos. Por consiguiente, es activo para engendrar las fases tanto vasculares como celulares de las respuestas inflamatorias. Debido a que es una proteína del plasma y, por consiguiente, en términos generales está casi instantáneamente disponible en un sitio de un estímulo incitador, es un mediador clave en términos de iniciar la compleja serie de eventos que da como resultado el aumento y la amplificación de un estímulo inflamatorio inicial. Se cree que los efectos anafilatóticos y quimiotácticos del péptido C5a son mediados a través de su interacción con el receptor de C5a (antígeno CD88), un receptor acoplado con proteína-G (GPCR) enlazado a membrana de 52 kD. El C5a es un potente quimioatrayente para los leucocitos polimorfonucleares, llevando a los neutrófilos, basófilos, eosinófilos y monocitos hacia los sitios de inflamación y/o de lesión celular. El C5a es uno de los agentes quimiotácticos más potentes conocidos para una amplia variedad de tipos de células inflamatorias. El C5a también "ceba" o prepara a los neutrófilos para diversas funciones antibacterianas (por ejemplo, fagocitosis). Adicionalmente, el C5a estimula la liberación de los mediadores inflamatorios (por ejemplo, histaminas, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, prostaglandinas, y leucotrienos), y la liberación de las enzimas lisosomales y de otros componentes citotóxicos a partir de los granulocitos. Entre sus otras acciones, el C5a también promueve la producción de los radicales de oxígeno activados y la contracción del músculo liso.

- La degeneración macular es un término clínico que se utiliza para describir una familia de enfermedades que se caracterizan por una pérdida progresiva de la visión central asociada con las anomalías de la membrana de Bruch, el coroides, la retina neural y/o el epitelio del pigmento retinal. En el centro de la retina está la mácula lútea, la cual es de aproximadamente 1/3 a 1/2 centímetro de diámetro. La mácula proporciona una visión detallada, en particular en el centro (la fovea), debido a que los conos son de una densidad más alta, y debido a la alta proporción de las células ganglionares a las células fotorreceptoras. Los vasos sanguíneos, las células ganglionares, las células de la capa nuclear interna, y las capas plexiformes se desplazan todos hacia un lado (en lugar de reposar encima de las células fotorreceptoras), dando de esta manera a la luz una trayectoria más directa hacia los conos. Debajo de la retina está el coroides, una parte del tracto uveal, y el epitelio pigmentado retinal (RPE), el cual está entre la retina neural y el coroides. Los vasos sanguíneos coroidales proporcionan nutrición a la retina y a sus células visuales.

- La degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la forma más prevaleciente de degeneración macular, está asociada con la pérdida progresiva de agudeza visual en la porción central del campo visual, los cambios en la visión a color, y la adaptación y sensibilidad anormal a la oscuridad. Se han descrito dos manifestaciones clínicas principales de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) como la forma seca o atrófica, y la forma neovascular o exudativa. La forma seca está asociada con la muerte celular atrófica de la retina central o la mácula, la cual se requiere para la visión fina utilizada para las actividades tales como la lectura, conducir, o reconocer caras. Aproximadamente del 10 al 20 % de estos pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (AMD) progresan hasta la segunda forma de degeneración macular relacionada con la edad (AMD), conocida como degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular (también referida como degeneración macular relacionada con la edad (AMD) húmeda).

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular se caracteriza por el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos debajo de la mácula y filtración vascular, lo cual da como resultado el desplazamiento de la retina, hemorragia, y escarificación. Esto da como resultado un deterioro de la vista durante un periodo desde semanas hasta años. Los casos de degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular se originan a partir de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seca intermedia o avanzada. La forma neovascular cuenta por el 85 % de la ceguera legal debido a la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular, a medida que los vasos sanguíneos anormales dejan salir fluido y sangre, se forma tejido cicatricial que destruye la retina central.

Los nuevos vasos sanguíneos en la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular se derivan usualmente a partir del coroides y son referidos como neovascularización coroidal (CNV). La patogénesis de los nuevos vasos coroidales está mal entendida, pero se piensa que son importantes los factores tales como la inflamación, isquemia, y la producción local de los factores angiogénicos. Un estudio publicado sugiere que la neovascularización coroidal (CNV) es causada por la activación del complemento en un modelo de láser de ratón (Bora P.S., J. Immunol. 2005; 174; 491-497).

La evidencia genética humana implica el involucramiento del sistema de complemento, en particular de la senda alternativa, en la patogénesis de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Se han encontrado asociaciones significativas entre la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y los polimorfismos en el factor de complemento H (CFH) (Edwards AO et al, Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 421-4; Hageman GS et al, A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci EUA, 17 de Mayo de 2005; 102(20): 7227-32; Haines JL et al, Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 419-21; Klein RJ et al, Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 385-9; Lau LI et al, Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. Agosto de 2006; 47(8): 3242-6; Simonelli F et al, Polymorphism p.402Y> H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. Br J Ophthalmol. Septiembre de 2006; 90(9): 1142-5; y Zarepari S et al, Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. Julio de 2005; 77(1): 149-53), en el factor de complemento B (CFB), y en el complemento C2 (Gold B et al, Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet. Abril de 2006; 38(4): 458-62, y Jakobsdottir J et al, C2 and CFB genes in age-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. PLoS One. 21 de Mayo de 2008; 3(5): e2199), y más recientemente en el complemento C3 (Despriet DD et al, Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. Ophthalmology. Marzo de 2009; 116(3): 474-480.e2; Maller JB et al, Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. Nat Genet. Octubre de 2007; 39(10): 1200-1, y Park KH et al, Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. Julio de 2009; 50(7): 3386-93. Publicación Electrónica 21 de Febrero de 2009). Tomadas juntas, las variaciones genéticas en los componentes de la senda alternativa CFH, CFB, y C3 pueden predecir el resultado clínico en casi el 80 % de los casos.

Actualmente no existe ninguna terapia médica probada para la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seca, y muchos pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular llegan a ser legalmente ciegos a pesar de la terapia actual con los agentes contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tales como Lucentis. Por consiguiente, sería deseable proporcionar agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, y en particular para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

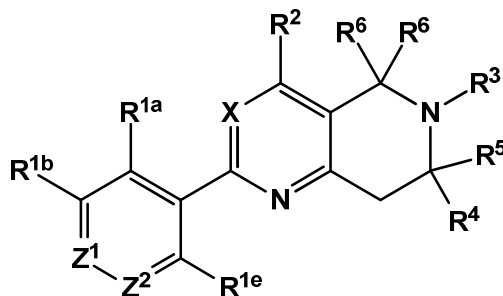
El documento WO2005/110416 describe 4,5-disustituido-2-arilpirimidinas como ligandos del receptor de C5a. El documento WO2005/014558 se refiere a compuestos de pirimidina condensados como inhibidores del canal iónico controlados por voltaje y el documento WO2010/0149939 se refiere a compuestos de pirimidina como moduladores de la señalización de quinasas relacionadas con PIKK.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos que modulan, y de preferencia que inhiben, la activación de los receptores de C5a y/o la transducción de señales mediada por los receptores de C5a. Estos moduladores de los receptores de C5a son de preferencia ligandos de los receptores de C5a de alta afinidad y actúan como antagonistas (por ejemplo, agonistas inversos) de los receptores del complemento C5a, tales como los receptores de C5a humanos. Dentro de ciertos aspectos, los moduladores de los receptores de C5a proporcionados en la presente son tetrahidro-pirido-piridinas y tetrahidro-pirido-pirimidinas.

En la presente se describen diferentes realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

Dentro de ciertos aspectos, los moduladores de los receptores de C5a proporcionados en la presente son los compuestos de la fórmula I, y las sales de los mismos:



(I)

en donde:

5 X es N o CH;

Z¹ es N o CR^{1c};

Z² es N o CR^{1d}, en donde al menos uno de Z¹ y Z² no es N;

10 R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano o halógeno;

R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino;

R^{1c} es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 R^{1d} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{1e} se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono y halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

20 R^{1a} y R^{1b} tomados en combinación, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O o S, cuyo anillo heterocíclico está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o de halógeno seleccionados independientemente;

en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1e} no es hidrógeno;

25 R² se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y (CH₂)_pNR^{2a}R^{2b}, en donde cada grupo alquilo y alcoxilo está sustituido con 0 o 1 sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

p es 0 o 1;

R^{2a} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

30 R^{2b} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde cada alquilo está insustituido o sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, o heterociclo en donde el heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros saturado, insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O o S, y que está insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono independientemente seleccionados; o

35 NR^{2a}R^{2b} tomados en combinación, forman un sistema de anillo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 o 2 anillos y 0 o 1 heteroátomo adicional del anillo seleccionado a partir de N, O o S, en donde el sistema de anillo heterocíclico saturado está insustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-

40

carbonilo, alcanóilo de 1 a 4 átomos de carbono, S(O)₂alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y CH₂C(O)NH₂;

- 5 R³ se selecciona a partir del grupo que consiste en fenilo sustituido, heteroarilo sustituido, y fenil-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde el heteroarilo se selecciona a partir de piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, e isoxazolilo, y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, los cuales se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, ciano, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y oxaciclo saturado que tiene 4, 5, o 6 átomos del anillo y un átomo de oxígeno del anillo, cuyo oxaciclo está insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono independientemente seleccionados, y en donde cada fenilo o heteroarilo comprende al menos un sustituyente no de hidrógeno *orto* para el punto de unión con el resto del compuesto de la fórmula (I);
- 10

R⁴ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R⁵ es hidrógeno; o

R⁴ y R⁵ tomados en combinación son oxo; y

- 15 R⁶ es hidrógeno en cada presentación, o CR⁶₂, tomados en combinación, forman un carbonilo divalente.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o de las subfórmulas de la misma, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 20 En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o de las subfórmulas de la misma, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

- 25 La invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) o sus sub-fórmulas para uso en métodos de tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el complemento. Las enfermedades mediadas por el complemento incluyen las enfermedades oftálmicas (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad temprana o neovascular, y atrofia geográfica), las enfermedades autoinmunes (incluyendo artritis, artritis reumatoide), las enfermedades respiratorias, y las enfermedades cardiovasculares.

Otros aspectos de la invención se discuten en seguida.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo 19-F a partir de MTBE.

- 30 La Figura 2 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) del Ejemplo 19-F a partir de MTBE.

La Figura 3 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo 19-F a partir de Me-THF.

La Figura 4 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) del Ejemplo 19-F a partir de Me-THF.

- 35 La Figura 5 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo 19-F del precipitado inicial (patrón superior), y del material secado (patrón inferior) a partir de Me-THF.

La Figura 6 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo 19-F a partir de tolueno.

La Figura 7 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) del Ejemplo 19-F a partir de tolueno.

- 40 La Figura 8 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo 19-F a partir de EtOAc.

La Figura 9 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) del Ejemplo 19-F a partir de EtOAc.

La Figura 10 sobrepone los patrones de difracción en polvo de rayos-X de las formas sólidas del Ejemplo 19-F.

La Figura 11 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X de la Forma de Clorhidrato A del Ejemplo 19-F.

- 45 La Figura 12 ilustra el análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma de Clorhidrato A del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 5°C/minuto).

La Figura 13 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) no hermética de la Forma de Clorhidrato A del

Ejemplo 19-F: (velocidad de calentamiento de 5°C/minuto).

La Figura 14 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) hermética de la Forma de Clorhidrato A del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 5°C/minuto).

- 5 La Figura 15 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X de dos exploraciones de la Forma de Clorhidrato B del Ejemplo 19-F comparándose con una exploración de la Forma A.

La Figura 16 ilustra el análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma de Clorhidrato B del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 5°C/minuto).

La Figura 17 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) no hermética de la Forma de Clorhidrato B del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 5°C/minuto).

- 10 La Figura 18 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X de la Forma de Fosfato A del Ejemplo 19-F.

La Figura 19 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) hermética de la Forma de Fosfato A del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 10°C/minuto).

La Figura 20 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X de la Forma de Fosfato B del Ejemplo 19-F con la Forma de Fosfato A del Ejemplo 19-F para comparación.

- 15 La Figura 21 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) hermética de la Forma de Fosfato B del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 10°C/minuto).

La Figura 22 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X de la Forma de Fosfato C del Ejemplo 19-F.

La Figura 23 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) no hermética de la Forma de Fosfato C del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 10°C/minuto).

- 20 La Figura 24 ilustra el análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma de Fosfato C del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 10°C/minuto).

La Figura 25 es una comparación de las formas amorfa, de clorhidrato, y de fosfato del Ejemplo 19-F del área debajo de la curva (AUC) del plasma, medida después de la farmacocinética (PK) de rata.

- 25 La Figura 26 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo 55-G a partir de EtOAc al 10 % en heptano.

La Figura 27 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) del Ejemplo 55-G a partir de EtOAc al 10 % en heptano.

La Figura 28 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo 55-G a partir de metanol al 50 % en agua.

- 30 La Figura 29 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) del Ejemplo 55-G a partir de metanol al 50 % en agua, que muestra una pérdida de peso del 6.6 %.

La Figura 30 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) en bandeja sellada del Ejemplo 55-G a partir de metanol al 50 % en agua, que muestra el punto de fusión verdadero.

La Figura 31 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X del sulfato del Ejemplo 55-G.

- 35 La Figura 32 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) del sulfato del Ejemplo 55-G.

La Figura 33 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X del tosilato del Ejemplo 55-G.

La Figura 34 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) del tosilato del Ejemplo 55-G.

- 40 La Figura 35 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X del besilato del Ejemplo 55-G.

La Figura 36 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) del besilato del Ejemplo 55-G.

La Figura 37 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X del solvato de MTBE del Ejemplo 55-G.

- 45 La Figura 38 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) del solvato de MTBE del Ejemplo 55-G.

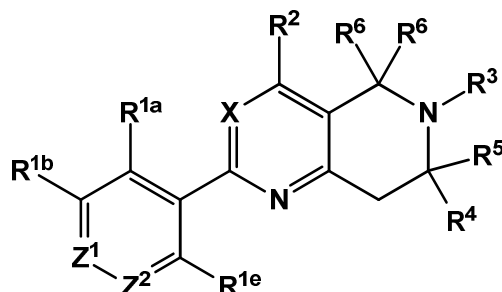
La Figura 39 ilustra una comparación de las diferentes formas del Ejemplo 55-G del área debajo de la curva (AUC) del plasma, medida después de la farmacocinética (PK) de rata.

Descripción detallada de la invención

5 Como se observa anteriormente, la presente invención proporciona tetrahidro-pirido-pirimidinas, tetrahidro-pirido-piridinas, y compuestos heterocíclicos relacionados que modulan la activación de los receptores de C5a y/o la transducción de señales mediada por los receptores de C5a. Estos compuestos se pueden utilizar *in vitro* o *in vivo* para modular (de preferencia inhibir) la actividad de los receptores de C5a (algunas veces referidos posteriormente en la presente como C5aR), en una variedad de contextos.

10 En una primera realización, la invención proporciona los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los cuales modulan el sistema de complemento. De una manera más particular, los compuestos de la invención modulan la respuesta mediada por C5a inducida por la activación de cualquiera de las sendas clásica, alternativa, o de lectina del sistema de complemento.

En una primera realización, se proporcionan los compuestos de la fórmula I, y las sales de los mismos, los cuales están representados por la estructura:



(I)

en donde:

X es N o CH;

Z¹ es N o CR^{1c};

Z² es N o CR^{1d}, en donde al menos uno de Z¹ y Z² no es N;

20 R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano o halógeno;

R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino;

25 R^{1c} es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{1d} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{1e} se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono y halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

30 R^{1a} y R^{1b} tomados en combinación, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O o S, cuyo anillo heterocíclico está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o de halógeno seleccionados independientemente;

en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1e} no es hidrógeno;

35 R² se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y (CH₂)_pNR^{2a}R^{2b}, en donde cada grupo alquilo y alcoxilo está sustituido con 0 o 1 sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

p es 0 o 1;

R^{2a} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{2b} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde cada alquilo está insustituido o sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, o heterociclo en donde el heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros saturado, insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O o S, y que está insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono independientemente seleccionados; o

NR^{2a}R^{2b} tomados en combinación, forman un sistema de anillo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 o 2 anillos y 0 o 1 heteroátomo adicional del anillo seleccionado a partir de N, O o S, en donde el sistema de anillo heterocíclico saturado está insustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alcanóilo de 1 a 4 átomos de carbono, S(O)₂alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CH₂C(O)(alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono), y CH₂C(O)NH₂;

R³ se selecciona a partir del grupo que consiste en fenilo sustituido, heteroarilo sustituido, y fenil-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde el heteroarilo se selecciona a partir de piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, e isoxazolilo, y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, los cuales se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, ciano, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y oxaciclo saturado que tiene 4, 5, o 6 átomos del anillo y un átomo de oxígeno del anillo, cuyo oxaciclo está insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono independientemente seleccionados, y en donde cada fenilo o heteroarilo comprende al menos un sustituyente no de hidrógeno *orto* para el punto de unión con el resto del compuesto de la fórmula (I);

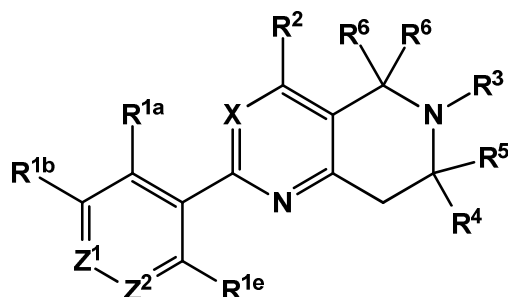
R⁴ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R⁵ es hidrógeno; o

R⁴ y R⁵ tomados en combinación son oxo; y

R⁶ es hidrógeno en cada presentación, o CR⁶₂, tomados en combinación, forman un carbonilo divalente.

En otra realización, se proporcionan los compuestos de la fórmula I, y las sales de los mismos, los cuales están representados por la estructura:



(I)

en donde:

X es N o CH;

Z¹ es N o CR^{1c};

Z² es N o CR^{1d}, en donde al menos uno de Z¹ y Z² no es N;

R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano o halógeno;

R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino;

R^{1c} es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{1d} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

5 R^{1e} se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono y halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, sulfona, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

R^{1a} y R^{1b} tomados en combinación, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O o S, cuyo anillo heterocíclico está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o de halógeno seleccionados independientemente;

10 en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1e} no es hidrógeno;

15 R² se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y (CH₂)_pNR^{2a}R^{2b}, en donde cada grupo alquilo y alcoxilo está sustituido con 0 o 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino;

p es 0 o 1;

R^{2a} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

20 R^{2b} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde cada alquilo está insustituido o sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, o heterociclo en donde el heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros saturado, insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O o S, y que está insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono independientemente seleccionados; o

25 NR^{2a}R^{2b} tomados en combinación, forman un sistema de anillo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 o 2 anillos y 0 o 1 heteroátomo adicional del anillo seleccionado a partir de N, O o S, en donde el sistema de anillo heterocíclico saturado está insustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alcanóilo de 1 a 4 átomos de carbono, S(O)₂alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CH₂C(O)(alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono), y CH₂C(O)NH₂;

35 R³ se selecciona a partir del grupo que consiste en fenilo sustituido, heteroarilo sustituido, y fenil-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde el heteroarilo se selecciona a partir de piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, e isoxazolilo, y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, los cuales se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y oxaciclo saturado que tiene 4, 5, o 6 átomos del anillo y un átomo de oxígeno del anillo, cuyo oxaciclo está insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono independientemente seleccionados, y en donde cada fenilo o heteroarilo comprende al menos un sustituyente no de hidrógeno *orto* para el punto de unión con el resto del compuesto de la fórmula (I);

R⁴ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

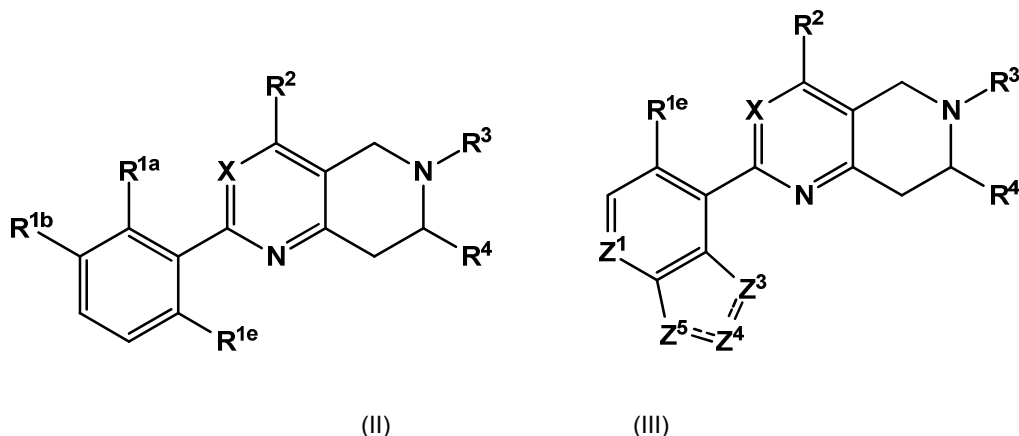
R⁵ es hidrógeno; o

R⁴ y R⁵ tomados en combinación son oxo; y

45 R⁶ es hidrógeno en cada presentación, o CR⁶₂, tomados en combinación, forman un carbonilo divalente.

El lenguaje "en donde cada fenilo o heteroarilo comprende al menos un sustituyente no de hidrógeno *orto* para el punto de unión con el resto del compuesto de la fórmula (I)" significará que el anillo de fenilo o de heteroarilo lleva al menos un sustituyente *orto* para el anillo de tetrahydro-pirido-piridina o tetrahydro-pirido-pirimidina de la fórmula (I).

50 En una segunda realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) de la realización uno, cuyo compuesto es un compuesto de la fórmula (II) o de la fórmula (III), o una sal del mismo:



en donde:

Z¹ es N o CH;

5 Z³ es N(H), N(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), o C(R^{1f});

Z⁴ es N o CH;

Z⁵ es N(H), N-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), o C(R^{1g}), en donde uno o dos de Z³, Z⁴ y Z⁵ es nitrógeno;

R^{1f} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno; y

R^{1g} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

10 En una tercera realización, se proporciona un compuesto de la realización uno o dos, en donde R³ es fenilo o 1H-pirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono independientemente seleccionados, y 0, 1 o 2 sustituyentes adicionales seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciclopropilo, oxetanilo o 1-metil-oxetanilo. En ciertos compuestos de la tercera
15 realización, R³ es fenilo o 1H-pirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono independientemente seleccionados, y 0 o 1 sustituyente adicional seleccionado a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciclopropilo, oxetanilo o 1-metil-oxetanilo.

20 En una cuarta realización, se proporciona un compuesto de la realización dos o tres, en donde R^{1a} es hidrógeno o metilo;

R^{1e} es hidrógeno, metilo, o trifluoro-metilo, en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1e} no es hidrógeno;

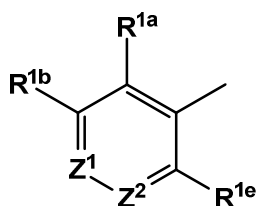
Z³ es C(R^{1f});

Z⁴ es N o CH;

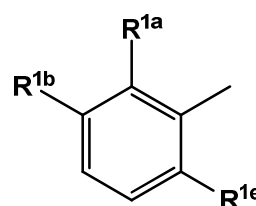
Z⁵ es N(H); y

25 R^{1f} es hidrógeno o metilo.

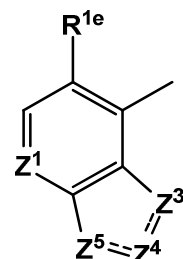
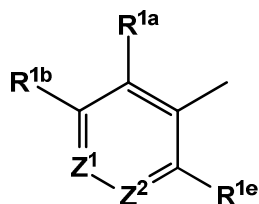
En una quinta realización, se proporciona un compuesto de cualquiera de las realizaciones uno a tres, en donde el



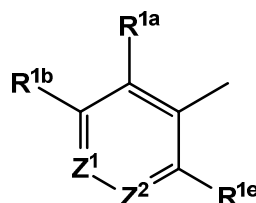
fragmento de la fórmula (I) o el fragmento de la fórmula (II) es 2,6-dimetil-fenilo o 2,6-dietil-fenilo;



de la fórmula



o el fragmento de la fórmula (I) o el fragmento de la fórmula (III) es 5-metil-1*H*-indazol-4-ilo, 3-metil-1*H*-indol-4-ilo, 3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1*H*-indol-4-ilo, 3,5-dimetil-1*H*-indol-4-ilo, o 3,5-dimetil-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]-piridin-4-ilo, 5-trifluoro-metil-3*H*-pirrolo-[2,3-*b*]-piridin-4-ilo.



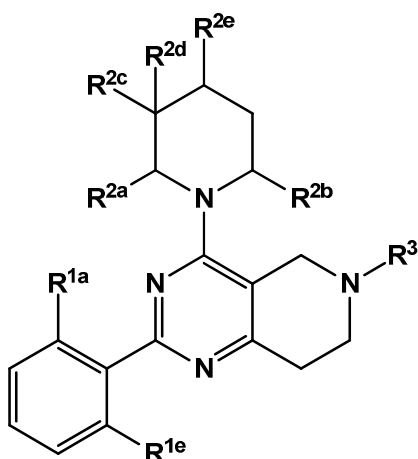
5 En ciertos aspectos de la quinta realización, el fragmento de la fórmula (I) es 2,6-dimetil-fenilo, 2,6-dietil-fenilo 5-metil-1*H*-indazol-4-ilo, 3-metil-1*H*-indol-4-ilo, 3,5-dimetil-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]-piridin-4-ilo o 5-metil-1*H*-indazol-4-ilo.

En una sexta realización, se proporciona un compuesto de cualquiera de las realizaciones uno a cinco, en donde R⁴ es hidrógeno.

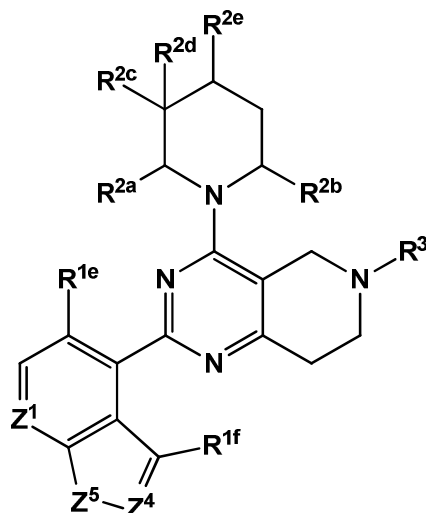
10 En una séptima realización, se proporciona un compuesto de cualquiera de las realizaciones uno a cinco, en donde X es N.

En ciertos aspectos, los compuestos de cualquiera de las realizaciones uno a siete incluyen los compuestos en donde R² es metilo, metoxilo, o metoxi-piperidin-1-ilo los cuales están adicionalmente sustituidos con uno o dos grupos metilo. En ciertos compuestos, R² se selecciona a partir de metilo, metoxilo, 2-metil-4-metoxi-piperidin-1-ilo, 3,3-dimetil-4-metoxi-piperidin-1-ilo, 2,5-dimetil-4-metoxi-piperidin-1-ilo y 2,5,5-trimetil-4-metoxi-piperidin-1-ilo.

15 En una octava realización, se proporciona un compuesto de cualquiera de las realizaciones uno a siete, cuyo compuesto es un compuesto de la fórmula (IV) o (V), o una sal del mismo:



(IV)



(V)

en donde:

20 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

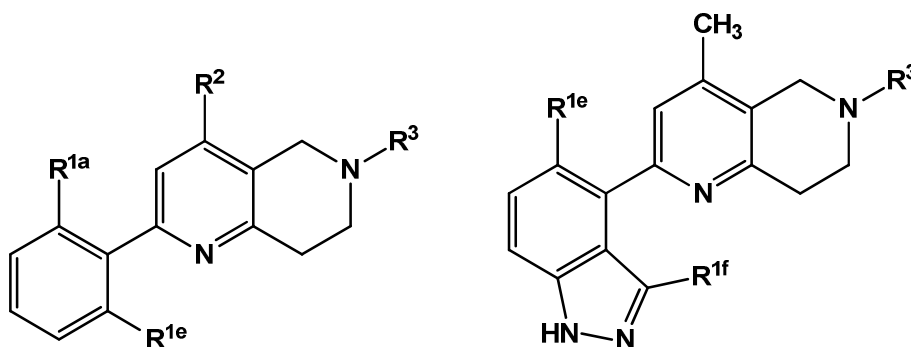
R^{2a} y R^{2b}, tomados en combinación, forman un grupo alquileo divalente de 1 a 3 átomos de carbono; y

R^{2e} es hidroxilo o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En una novena realización, se proporciona un compuesto de cualquiera de las realizaciones uno a cinco, en donde X es CH.

- 5 En una décima realización, se proporciona un compuesto de cualquiera de las realizaciones uno a cinco o nueve, en donde R² es hidrógeno o metilo.

En una undécima realización, se proporciona un compuesto de cualquiera de las realizaciones uno a cinco, nueve o diez, cuyo compuesto es un compuesto de la fórmula (VI) o (VII), o una sal del mismo:



10

(VI)

(VII)

en donde:

en la fórmula (VI), R^{1a} y R^{1e} son metilo o etilo; o

en la fórmula (VII), R^{1e} y R^{1f} son hidrógeno o metilo, en donde al menos un R^{1e} o R^{1f} es metilo.

15

En una duodécima realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R⁶ es deuterio.

20

En todavía otra realización, se proporcionan los compuestos de cualquiera de las realizaciones 9 a 11, en donde R³ es fenilo o 1H-pirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono independientemente seleccionados, y 0 o 1 sustituyente adicional seleccionado a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciclopropilo, oxetanilo o 1-metil-oxetanilo.

En algunas otras realizaciones de acuerdo con cualquiera de las realizaciones uno a doce, R³ es 2-metil-5-trifluorofenilo, 2-metil-5-cloro-fenilo, 2-metil-5-isopropil-fenilo, 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilo, 3-propil-1H-pirazol-5-ilo, 4-cloro-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilo, o 4-cloro-3-propil-1H-pirazol-5-ilo.

25

En una décimo-tercera realización, los compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquellos enlistados en la sección de Ejemplos más adelante. En ciertos aspectos, el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperidin-4-ol racémico;

30

2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;

(S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;

2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;

35

2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina racémica;

- 1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperidin-4-ol racémico;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-metoxi-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 5 6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-amina;
- 10 1-((2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(metil)-amino)-2-metil-propan-2-ol;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(3-(2-metoxi-etil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(1-metil-3-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 15 *N*-ciclopentil-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-amina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 20 1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperidin-3-ol racémico;
- (*R*)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-*N*-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-amina;
- 25 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(metoxi-metil)-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina racémica;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(metoxi-metil)-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 30 (*S*)-1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperidin-3-ol;
- (*S*)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 1-((2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(metil)-amino)-2-metil-propan-2-ol;
- 1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperidin-3-carboxilato de etilo;
- 35 2,2'-((2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-azandi-il)-dietanol;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-*N*-propil-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-amina;
- 2-((2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(metil)-amino)-acetato de metilo;
- (*R*)-2-((6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-amino)-3-metil-butan-1-ol;
- 40 4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*S*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*S*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 45 1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperidin-

- 3-ol;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 5 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-*N,N*-dimetil-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-amina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-*N*-(2-metoxi-etil)-*N*-metil-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-amina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 10 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-il)-2,2-dimetil-morfolina;
- 4-(azetidin-1-il)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 6-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 15 6-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 2-metil-1-(metil-(2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-6-(*o*-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-il)-amino)-propan-2-ol;
- 1-((6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-il)(metil)-amino)-2-metil-propan-2-ol;
- 20 6-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(5-metil-1*H*-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-il)-2,2-dimetil-morfolina;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-*N,N*-dimetil-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-amina;
- 1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-il)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol;
- 25 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-*N*-metil-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-amina;
- N*-isopropil-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-amina;
- 4-(azetidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- (*R*)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 30 1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperidin-4-ol racémico;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-*N*-(2-metoxi-etil)-*N*-metil-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-amina;
- 35 1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-il)-azetidin-3-ol;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina racémica;
- 4-(3-fluoro-azetidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 40 (S)-1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-il)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol;

- (S)-4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina;
- (S)-1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperidin-3-ol;
- (R)-1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperidin-3-ol;
- 5 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3R,4R)-4-metoksi-3-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3S,4S)-4-metoksi-3-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 10 (R)-1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-il)-metanol;
- (R)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 15 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(3-metoksi-3-metil-azetidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-azetidin-3-ol;
- 20 6-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-oxa-6-azaespiro-[3.3]-heptano;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(3-metoksi-azetidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-azetidin-3-amina;
- 25 (3-*endo*)-8-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-8-azabicciclo-[3.2.1]-octan-3-ol;
- (S)-2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoksi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 30 (S)-6-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(4-metoksi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (R)-6-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(4-metoksi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoksi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.;
- 35 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoksi-8-azabicciclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(5-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(5-cloro-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 40 (S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoksi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoksi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(1-metil-1H-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 45 (S)-6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoksi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (S)-4-(4-metoksi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(1-metil-1H-indazol-7-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-

- tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 5 (S)-6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(2-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 10 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 15 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicciclo-[3.2.1]-octan-8-il)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicciclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 20 4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-pirrol-2,3-b]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (S)-6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(5-(trifluoro-metil)-1H-pirrol-2,3-b]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (S)-2-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b]-piridin-4-il)-6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 25 2-(5-ciclopropil-1H-pirrol-2,3-b]-piridin-4-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 30 2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3*S*,4*S*)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,5-dimetil-fenil)-4-((3*S*,4*S*)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 35 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((3*S*,4*S*)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3*S*,4*S*)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 40 (R)-2-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,5-dimetil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 45 (R)-2-(3,5-dimetil-piridin-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;

- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 5 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(5-metil-1*H*-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 10 2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 15 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 20 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabiccio-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabiccio-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabiccio-[3.2.1]-octan-8-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 25 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabiccio-[3.2.1]-octan-8-il)-2-(5-(trifluoro-metil)-1*H*-pirrolo-[2,3-*b*]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (*S*)-6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (*R*)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 30 (*R*)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (*R*)-6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 35 (*R*)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(5-(trifluoro-metil)-1*H*-pirrolo-[2,3-*b*]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (*S*)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 40 6-(3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((3*S*,4*S*)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.;
- 45 6-(3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (*R*)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-

pirido-[4,3-d]-pirimidina;

(R)-2-(4-(2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

5 (R)-2-(4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

(R)-2-(2-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-acetamida;

(R)-2-(4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

10 (R)-2-(2-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-acetamida;

(R)-2-(4-(6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

15 (R)-2-(4-(6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

(R)-2-(4-(6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

(R)-2-(2-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-acetamida;

20 (R)-2-(4-(6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

(R)-2-(4-(6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

25 (R)-2-(2-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2-metil-5-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-acetamida.;

(R)-2-(4-(6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

(R)-2-(4-(6-(2,4-difluoro-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

30 (R)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

(R)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

35 (R)-2-(4-(2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

(R)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

(R)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

40 (R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona;

(R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

45 (R)-1-(4-(6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona;

1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona;

- (R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- (R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 5 (R)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- (R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 10 (R)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- (R)-1-(3-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona;
- 1-(4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(*trans*)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanona racémica;
- 15 1-((*trans*)-4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanona racémica;
- 2-(4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(*trans*)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-acetamida racémica;
- 20 2-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(*trans*)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-acetamida racémica;
- (R)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(metil-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (R)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-;
- metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 25 (R)-6-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(4-etil-3-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (R)-6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 30 (R)-6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 35 2-(3-cloro-5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (S)-2-(3-cloro-5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-((S)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina racémica;
- 40 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-((R)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina racémica;
- 6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 45 (R)-4-metil-1-(2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-pentano-1,3-diona;

- (R)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (R)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 5 (R)-2-(4-(6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;
- (R)-2-(4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;
- 10 (R)-2-(4-(6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida;
- (S)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-((3R,4R)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 15 (S)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 1-(6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperidin-4-ol racémico;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(3-metoxi-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 20 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 25 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(2,5-dimetil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(2,4-dimetil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-2-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 30 6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 35 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(²H₂)-1,6-naftiridina.;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 40 2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;

- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dietil-fenil)-4,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina;
- 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina;
- 5 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina;
- 2-(5-cloro-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina;
- 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina;
- 10 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina;
- 2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina;
- 6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina;
- 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 15 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina;
- 2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxilo 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxilo 5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²-1,6-naftiridina;
- 20 (S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2-hidroxi-2-metil-propil)(metil)-amino)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 4-((ciclopropil-metil)(propil)-amino)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 25 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2-metoxi-etil)(metil)-amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- (S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 30 1-((2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)(metil)-amino)-2-metil-propan-2-ol;
- N-(ciclopropil-metil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-N-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-amina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-amina;
- 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 35 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((2R,4R)-4-etoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (R)-6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 40 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(1-metil-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;

- (S)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(1-metil-3-(trifluoro-metil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- (*R*)-6-(3-(difluoro-metil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 5 (*R*)-6-(3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-etoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- (*R*)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 10 (*R*)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-etoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- (*R*)-6-(4-cloro-3-(difluoro-metil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-((2*R*,4*R*)-4-etoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 15 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(5-metil-1*H*-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- (S)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 20 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- (*R*)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-etoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(1-metil-3-(trifluoro-metil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 25 (S)-6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- (*R*)-6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina; y
- 30 (*R*)-6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-etoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- (S)-6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- (*cis*)-3-(2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-6-(1-metil-3-(trifluoro-metil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-il)-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]octano racémico;
- 35 (*R*)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 4-ciclopropil-2-(2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-((4*S*,6*R*)-6-metil-1-oxa-7-azaespiro-[3.5]-nonan-7-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-6(5*H*)-il)-benzonitrilo;
- 40 (*R*)-1-(2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-il)-*N*,*N*-dimetil-pirrolidin-3-amina;
- (*R*)-6-(4-cloro-1-metil-3-(trifluoro-metil)-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- (*R*)-6-(3-(difluoro-metil)-4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 45 (*R*)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-6-(4-fluoro-1-metil-3-(trifluoro-metil)-1*H*-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;
- 2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(2-fluoro-etoxi)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina;

- 4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 2-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-oxi)-etanamina;
- 5 2-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-oxi)-N-metil-etanamina;
- (S)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((1-metil-pirrolidin-2-il)-metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 10 4-(2-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-oxi)-etil)-morfolina;
- (R)-3-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-oxi)-propano-1,2-diol;
- 1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-azetidin-3-amina;
- 15 (R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina;
- 1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3,3-difluoro-piperidin-4-ol;
- 20 (R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina;
- (3S,4S)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina;
- 25 (3R,4R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina;
- (3S,4S)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina;
- 30 (R)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(2-metil-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (S)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(2-metil-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (R)-4-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina;
- 35 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-(metil-sulfonil)-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 40 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(3-etoxi-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (R)-1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina;
- (R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metil-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 45 (S)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metil-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (3R,4R)-1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-

- d]-pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina;
- (3*S*,4*S*)-1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina;
- 5 (trans)-1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-azetidin-3-ol racémico;
- 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((trans)-3-metoxi-2-metil-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina racémica;
- 1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-azetidin-3-amina;
- 10 (R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2,4-dimetil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (1*S**,6*S**)-3-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico;
- 15 (cis)-3-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico;
- (R)-4-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina;
- (R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metil-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 20 (S)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metil-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (R)-4-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina;
- 25 1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-azetidin-3-amina;
- (R)-6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (R)-6-(3-ciclopropil-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- 30 (R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina;
- (R)-3-(difluoro-metil)-5-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo
- 35 (1*S**,6*S**)-3-(6-(3-(difluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico;
- (R)-4-(6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina;
- (R)-6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina; y
- 40 (R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.
- En una décimo-cuarta realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 13.
- 45 En una décimo-quinta realización, se proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 13 y un segundo agente terapéuticamente activo.

En una décimo-sexta realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 13 para uso en un método para la inhibición de la anafilaxis inducida por C5a.

5 En una décimo-séptima realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 13 para uso en un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de C5a.

10 En una décimo-octava realización, se proporciona un compuesto para uso de acuerdo con la realización diecisiete, en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona a partir del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por
15 perdigones, oftalmía simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de
20 enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus
25 eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture,
30 vasculitis pulmonar, inmunovascularitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad.

En una décimo-novena realización, se proporciona una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en un método de tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad.

30 En una vigésima realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de la realización 1 a 13, para utilizarse como un medicamento.

35 En una vigésimo-primer realización, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento o por la activación de la senda alternativa del complemento.

En una vigésimo-segunda realización, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 13, para el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad

40 En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o de una subfórmula de las mismas, por ejemplo, de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones uno a once enlistadas anteriormente.

45 En otra realización, se proporcionan combinaciones, en particular combinaciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o de una subfórmula de las mismas, por ejemplo, de un compuesto de cualquiera de las realizaciones uno a once enlistadas anteriormente.

En otra realización, se proporcionan métodos para modular la actividad del complemento en un sujeto, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o de una subfórmula de las mismas, por ejemplo, de un compuesto de cualquiera de las realizaciones uno a once enlistadas anteriormente.

50 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o de una subfórmula de las mismas, por ejemplo, de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones uno a once enlistadas anteriormente, para utilizarse en la preparación de un medicamento, y más particularmente para utilizarse en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento o por la activación del sistema de
55 complemento. En ciertos otros aspectos, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o de una subfórmula de las mismas, por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las realizaciones uno a once enlistadas anteriormente, en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad.

- En una realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o de una subfórmula de las mismas, por ejemplo, de un compuesto de cualquiera de las realizaciones uno a once enlistadas anteriormente, o de una cualquiera de los compuestos específicamente divulgados de la invención, y uno o más agentes terapéuticamente activos (de preferencia seleccionados a partir de aquellos enlistados más adelante).
- En una vigésimo-tercera realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de MTBE.
- En una vigésimo-cuarta realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de MTBE caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.369\pm 0.2^\circ$, $7.058\pm 0.2^\circ$, $9.306\pm 0.2^\circ$, $10.522\pm 0.2^\circ$, $11.908\pm 0.2^\circ$, $12.511\pm 0.2^\circ$, $13.434\pm 0.2^\circ$, $15.527\pm 0.2^\circ$, $16.385\pm 0.2^\circ$, $17.390\pm 0.2^\circ$, $18.883\pm 0.2^\circ$, $20.285\pm 0.2^\circ$, $22.351\pm 0.2^\circ$ y $23.297\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .
- En una vigésimo-quinta realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de MTBE caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.369\pm 0.2^\circ$, $7.058\pm 0.2^\circ$, $9.306\pm 0.2^\circ$, $10.522\pm 0.2^\circ$, $11.908\pm 0.2^\circ$, $12.511\pm 0.2^\circ$, $13.434\pm 0.2^\circ$, $15.527\pm 0.2^\circ$, $16.385\pm 0.2^\circ$, $17.390\pm 0.2^\circ$, $18.883\pm 0.2^\circ$, $20.285\pm 0.2^\circ$, $22.351\pm 0.2^\circ$ y $23.297\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .
- En una vigésimo-sexta realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de MTBE que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 1.
- En una vigésimo-séptima realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de MTBE que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 2.
- En una vigésimo-octava realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de MTBE que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 2.
- En una trigésima realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de Me-THF.
- En una trigésima primera realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de Me-THF caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.959\pm 0.2^\circ$, $8.629\pm 0.2^\circ$, $11.310\pm 0.2^\circ$, $13.387\pm 0.2^\circ$, $16.778\pm 0.2^\circ$, $17.287\pm 0.2^\circ$, $17.865\pm 0.2^\circ$, $18.849\pm 0.2^\circ$, $19.452\pm 0.2^\circ$, $22.353\pm 0.2^\circ$, $22.830\pm 0.2^\circ$ y $26.312\pm 0.2^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 22°C .
- En una trigésimo-segunda realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de Me-THF caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.959\pm 0.2^\circ$, $8.629\pm 0.2^\circ$, $11.310\pm 0.2^\circ$, $13.387\pm 0.2^\circ$, $16.778\pm 0.2^\circ$, $17.287\pm 0.2^\circ$, $17.865\pm 0.2^\circ$, $18.849\pm 0.2^\circ$, $19.452\pm 0.2^\circ$, $22.353\pm 0.2^\circ$, $22.830\pm 0.2^\circ$ y $26.312\pm 0.2^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 22°C .
- En una trigésimo-tercera realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de Me-THF que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 3.
- En una trigésimo-cuarta realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de Me-THF que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 4.
- En una trigésimo-quinta realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de Me-THF que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 4.
- En una trigésimo-sexta realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de Tolueno.
- En una trigésimo-séptima realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de Tolueno caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $7.431\pm 0.2^\circ$, $9.970\pm 0.2^\circ$, $10.975\pm 0.2^\circ$, $11.562\pm 0.2^\circ$, $12.209\pm 0.2^\circ$, $13.632\pm 0.2^\circ$, $14.448\pm 0.2^\circ$, $15.032\pm 0.2^\circ$, $15.865\pm 0.2^\circ$, $16.974\pm 0.2^\circ$, $17.280\pm 0.2^\circ$, $18.829\pm 0.2^\circ$, $22.402\pm 0.2^\circ$ y $23.165\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .
- En una trigésimo-octava realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de Tolueno caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ

seleccionados a partir del grupo que consiste en $7.431\pm0.2^\circ$, $9.970\pm0.2^\circ$, $10.975\pm0.2^\circ$, $11.562\pm0.2^\circ$, $12.209\pm0.2^\circ$, $13.632\pm0.2^\circ$, $14.448\pm0.2^\circ$, $15.032\pm0.2^\circ$, $15.865\pm0.2^\circ$, $16.974\pm0.2^\circ$, $17.280\pm0.2^\circ$, $18.829\pm0.2^\circ$, $22.402\pm0.2^\circ$ y $23.165\pm0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

- 5 En una trigésimo-novena realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de Tolueno que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 6.

En una cuadragésima realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de Tolueno que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 7.

- 10 En una cuadragésima primera realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de Tolueno que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 7.

En una cuadragésimo-segunda realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de EtOAc.

- 15 En una cuadragésimo-tercera realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de EtOAc caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $7.430\pm0.2^\circ$, $9.171\pm0.2^\circ$, $10.048\pm0.2^\circ$, $11.070\pm0.2^\circ$, $11.555\pm0.2^\circ$, $12.318\pm0.2^\circ$, $13.778\pm0.2^\circ$, $14.490\pm0.2^\circ$, $15.972\pm0.2^\circ$, $17.394\pm0.2^\circ$, $19.025\pm0.2^\circ$ y $23.283\pm0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

- 20 En una cuadragésimo-cuarta realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de EtOAc caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $7.430\pm0.2^\circ$, $9.171\pm0.2^\circ$, $10.048\pm0.2^\circ$, $11.070\pm0.2^\circ$, $11.555\pm0.2^\circ$, $12.318\pm0.2^\circ$, $13.778\pm0.2^\circ$, $14.490\pm0.2^\circ$, $15.972\pm0.2^\circ$, $17.394\pm0.2^\circ$, $19.025\pm0.2^\circ$ y $23.283\pm0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

- 25 En una cuadragésimo-quinta realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de EtOAc que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 8.

En una cuadragésimo-sexta realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de EtOAc que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 9.

- 30 En una cuadragésimo-séptima realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 19-F aislada a partir de EtOAc que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 9.

En una cuadragésimo-octava realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina A del Ejemplo 19-F.

- 35 En una cuadragésimo-novena realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina A del Ejemplo 19-F caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.928\pm0.2^\circ$, $7.630\pm0.2^\circ$, $9.394\pm0.2^\circ$, $10.875\pm0.2^\circ$, $12.252\pm0.2^\circ$, $14.236\pm0.2^\circ$, $15.378\pm0.2^\circ$, $17.227\pm0.2^\circ$, $18.146\pm0.2^\circ$, $19.187\pm0.2^\circ$ y $26.521\pm0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

- 40 En una quincuagésima realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina A del Ejemplo 19-F caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.928\pm0.2^\circ$, $7.630\pm0.2^\circ$, $9.394\pm0.2^\circ$, $10.875\pm0.2^\circ$, $12.252\pm0.2^\circ$, $14.236\pm0.2^\circ$, $15.378\pm0.2^\circ$, $17.227\pm0.2^\circ$, $18.146\pm0.2^\circ$, $19.187\pm0.2^\circ$ y $26.521\pm0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

- 45 En una quincuagésima primera realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina A del Ejemplo 19-F que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 11.

En una quincuagésimo-segunda realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina A del Ejemplo 19-F que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en las Figuras 13 y 14.

- 50 En una quincuagésimo-tercera realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina A del Ejemplo 19-F que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 12.

En una quincuagésimo-cuarta realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina B del Ejemplo 19-F.

En una quincuagésimo-quinta realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina B del Ejemplo 19-F.

caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $7.407\pm 0.2^\circ$, $8.041\pm 0.2^\circ$, $8.368\pm 0.2^\circ$, $9.681\pm 0.2^\circ$, $9.983\pm 0.2^\circ$, $13.252\pm 0.2^\circ$, $15.006\pm 0.2^\circ$, $15.554\pm 0.2^\circ$, $19.271\pm 0.2^\circ$ y $20.137\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

5 En una quincuagésimo-sexta realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina B del Ejemplo 19-F caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $7.407\pm 0.2^\circ$, $8.041\pm 0.2^\circ$, $8.368\pm 0.2^\circ$, $9.681\pm 0.2^\circ$, $9.983\pm 0.2^\circ$, $13.252\pm 0.2^\circ$, $15.006\pm 0.2^\circ$, $15.554\pm 0.2^\circ$, $19.271\pm 0.2^\circ$ y $20.137\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

10 En una quincuagésimo-séptima realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina B del Ejemplo 19-F que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 15.

En una quincuagésimo-octava realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina B del Ejemplo 19-F que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 17.

15 En una quincuagésimo-novena realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina B del Ejemplo 19-F que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 16.

En una sexagésima realización, la invención es una forma de fosfato cristalina A del Ejemplo 19-F.

20 En una sexagésima primera realización, la invención es una forma de fosfato cristalina A del Ejemplo 19-F caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $4.730\pm 0.2^\circ$, $7.956\pm 0.2^\circ$, $9.584\pm 0.2^\circ$, $10.644\pm 0.2^\circ$, $13.588\pm 0.2^\circ$, $14.548\pm 0.2^\circ$, $16.287\pm 0.2^\circ$, $17.266\pm 0.2^\circ$, $11.835\pm 0.2^\circ$ y $18.948\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una sexagésima-segunda realización, la invención es una forma de fosfato cristalina A del Ejemplo 19-F caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $7.956\pm 0.2^\circ$, $9.584\pm 0.2^\circ$, $10.644\pm 0.2^\circ$, $13.588\pm 0.2^\circ$, $14.548\pm 0.2^\circ$, $16.287\pm 0.2^\circ$, $17.266\pm 0.2^\circ$, $11.835\pm 0.2^\circ$ y $18.948\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

25 En una sexagésimo-tercera realización, la invención es una forma de fosfato cristalina A del Ejemplo 19-F que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 18.

En una sexagésimo-cuarta realización, la invención es una forma de fosfato cristalina A del Ejemplo 19-F que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 19.

30 En una sexagésimo-quinta realización, la invención es una forma de fosfato cristalina B del Ejemplo 19-F.

35 En una sexagésimo-sexta realización, la invención es una forma de fosfato cristalina B del Ejemplo 19-F caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $5.873\pm 0.2^\circ$, $7.086\pm 0.2^\circ$, $7.993\pm 0.2^\circ$, $10.188\pm 0.2^\circ$, $11.865\pm 0.2^\circ$, $13.382\pm 0.2^\circ$, $14.434\pm 0.2^\circ$, $16.946\pm 0.2^\circ$, $18.742\pm 0.2^\circ$, $20.709\pm 0.2^\circ$, $21.718\pm 0.2^\circ$ y $22.728\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

40 En una sexagésimo-séptima realización, la invención es una forma de fosfato cristalina B del Ejemplo 19-F caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $5.873\pm 0.2^\circ$, $7.086\pm 0.2^\circ$, $7.993\pm 0.2^\circ$, $10.188\pm 0.2^\circ$, $11.865\pm 0.2^\circ$, $13.382\pm 0.2^\circ$, $14.434\pm 0.2^\circ$, $16.946\pm 0.2^\circ$, $18.742\pm 0.2^\circ$, $20.709\pm 0.2^\circ$, $21.718\pm 0.2^\circ$ y $22.728\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una sexagésimo-octava realización, la invención es una forma de fosfato cristalina B del Ejemplo 19-F que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 20.

45 En una sexagésimo-novena realización, la invención es una forma de fosfato cristalina B del Ejemplo 19-F que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 21.

En una septuagésima realización, la invención es una forma de fosfato cristalina C del Ejemplo 19-F.

50 En una septuagésimo primera realización, la invención es una forma de fosfato cristalina C del Ejemplo 19-F caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $7.93\pm 0.2^\circ$, $8.65\pm 0.2^\circ$, $10.63\pm 0.2^\circ$, $12.00\pm 0.2^\circ$, $13.85\pm 0.2^\circ$, $15.35\pm 0.2^\circ$, $16.06\pm 0.2^\circ$, $17.65\pm 0.2^\circ$ y $18.82\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una septuagésimo-segunda realización, la invención es una forma de fosfato cristalina C del Ejemplo 19-F caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados

a partir del grupo que consiste en $4.50 \pm 0.2^\circ$, $7.93 \pm 0.2^\circ$, $8.65 \pm 0.2^\circ$, $10.63 \pm 0.2^\circ$, $12.00 \pm 0.2^\circ$, $13.85 \pm 0.2^\circ$, $15.35 \pm 0.2^\circ$, $16.06 \pm 0.2^\circ$, $17.65 \pm 0.2^\circ$ y $18.82 \pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una septuagésimo-tercera realización, la invención es una forma de fosfato cristalina C del Ejemplo 19-F que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 22.

En una septuagésimo-cuarta realización, la invención es una forma de fosfato cristalina C del Ejemplo 19-F que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 23.

En una septuagésimo-quinta realización, la invención es una forma de clorhidrato cristalina C del Ejemplo 19-F que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 24.

En una septuagésimo-sexta realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 55-G aislada a partir de EtOAc en heptano.

En una septuagésimo-séptima realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 55-G aislada a partir de EtOAc en heptano caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $7.752 \pm 0.2^\circ$, $8.750 \pm 0.2^\circ$, $10.211 \pm 0.2^\circ$, $10.909 \pm 0.2^\circ$, $11.635 \pm 0.2^\circ$, $12.485 \pm 0.2^\circ$, $12.972 \pm 0.2^\circ$, $14.159 \pm 0.2^\circ$, $14.831 \pm 0.2^\circ$, $15.714 \pm 0.2^\circ$, $16.227 \pm 0.2^\circ$, $17.249 \pm 0.2^\circ$, $17.899 \pm 0.2^\circ$, $18.411 \pm 0.2^\circ$, $19.351 \pm 0.2^\circ$, $20.094 \pm 0.2^\circ$, $22.443 \pm 0.2^\circ$, $23.089 \pm 0.2^\circ$, $23.813 \pm 0.2^\circ$, $24.303 \pm 0.2^\circ$, $25.326 \pm 0.2^\circ$, $25.809 \pm 0.2^\circ$, $27.193 \pm 0.2^\circ$, 27.973 y $28.863 \pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una septuagésimo-octava realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 55-G aislada a partir de EtOAc en heptano caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $7.752 \pm 0.2^\circ$, $8.750 \pm 0.2^\circ$, $10.211 \pm 0.2^\circ$, $10.909 \pm 0.2^\circ$, $11.635 \pm 0.2^\circ$, $12.485 \pm 0.2^\circ$, $12.972 \pm 0.2^\circ$, $14.159 \pm 0.2^\circ$, $14.831 \pm 0.2^\circ$, $15.714 \pm 0.2^\circ$, $16.227 \pm 0.2^\circ$, $17.249 \pm 0.2^\circ$, $17.899 \pm 0.2^\circ$, $18.411 \pm 0.2^\circ$, $19.351 \pm 0.2^\circ$, $20.094 \pm 0.2^\circ$, $22.443 \pm 0.2^\circ$, $23.089 \pm 0.2^\circ$, $23.813 \pm 0.2^\circ$, $24.303 \pm 0.2^\circ$, $25.326 \pm 0.2^\circ$, $25.809 \pm 0.2^\circ$, $27.193 \pm 0.2^\circ$, 27.973 y $28.863 \pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una septuagésimo-novena realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 55-G aislada a partir de EtOAc en heptano que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 26.

En una octogésima realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 55-G aislada a partir de EtOAc en heptano que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 27.

En una octogésima primera realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 55-G aislada a partir de EtOAc en heptano que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 27.

En una octogésimo-segunda realización, la invención es una forma de trihidrato del Ejemplo 55-G aislada a partir de metanol al 50 % en agua.

En una octogésimo-tercera realización, la invención es una forma de trihidrato del Ejemplo 55-G aislada a partir de metanol al 50 % en agua caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $8.161 \pm 0.2^\circ$, $9.746 \pm 0.2^\circ$, $12.689 \pm 0.2^\circ$, $13.109 \pm 0.2^\circ$, $13.910 \pm 0.2^\circ$, $14.544 \pm 0.2^\circ$, $16.441 \pm 0.2^\circ$, $16.999 \pm 0.2^\circ$, $17.517 \pm 0.2^\circ$, $19.318 \pm 0.2^\circ$, $21.222 \pm 0.2^\circ$, $22.710 \pm 0.2^\circ$, $23.065 \pm 0.2^\circ$, $24.253 \pm 0.2^\circ$, $25.351 \pm 0.2^\circ$ y $27.787 \pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una octogésimo-cuarta realización, la invención es una forma de trihidrato del Ejemplo 55-G aislada a partir de metanol al 50 % en agua caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.602 \pm 0.2^\circ$, $8.161 \pm 0.2^\circ$, $9.746 \pm 0.2^\circ$, $12.689 \pm 0.2^\circ$, $13.109 \pm 0.2^\circ$, $13.910 \pm 0.2^\circ$, $14.544 \pm 0.2^\circ$, $16.441 \pm 0.2^\circ$, $16.999 \pm 0.2^\circ$, $17.517 \pm 0.2^\circ$, $19.318 \pm 0.2^\circ$, $21.222 \pm 0.2^\circ$, $22.710 \pm 0.2^\circ$, $23.065 \pm 0.2^\circ$, $24.253 \pm 0.2^\circ$, $25.351 \pm 0.2^\circ$ y $27.787 \pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una octogésimo-quinta realización, la invención es una forma de trihidrato del Ejemplo 55-G aislada a partir de metanol al 50 % en agua que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 28.

En una octogésimo-sexta realización, la invención es una forma de trihidrato del Ejemplo 55-G aislada a partir de metanol al 50 % en agua que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en las Figuras 29 y 30.

En una octogésimo-séptima realización, la invención es una forma de trihidrato del Ejemplo 55-G aislada a partir de metanol al 50 % en agua que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 30.

En una octogésimo-octava realización, la invención es una forma de sulfato cristalina del Ejemplo 55-G.

En una octogésimo-novena realización, la invención es una forma de sulfato cristalina del Ejemplo 55-G caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.198\pm 0.2^\circ$, $8.648\pm 0.2^\circ$, $10.047\pm 0.2^\circ$, $11.452\pm 0.2^\circ$, $12.769\pm 0.2^\circ$, $14.551\pm 0.2^\circ$, $16.203\pm 0.2^\circ$, $17.059\pm 0.2^\circ$, $17.827\pm 0.2^\circ$, $19.214\pm 0.2^\circ$ y $19.952\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una nonagésima realización, la invención es una forma de sulfato cristalina del Ejemplo 55-G caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.198\pm 0.2^\circ$, $8.648\pm 0.2^\circ$, $10.047\pm 0.2^\circ$, $11.452\pm 0.2^\circ$, $12.769\pm 0.2^\circ$, $14.551\pm 0.2^\circ$, $16.203\pm 0.2^\circ$, $17.059\pm 0.2^\circ$, $17.827\pm 0.2^\circ$, $19.214\pm 0.2^\circ$ y $19.952\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una nonagésimo-primerera realización, la invención es una forma de sulfato cristalina del Ejemplo 55-G que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 31.

En una nonagésimo-segunda realización, la invención es una forma de sulfato cristalina del Ejemplo 55-G que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 32.

En una nonagésimo-tercera realización, la invención es una forma de sulfato cristalina del Ejemplo 55-G que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 32.

En una nonagésimo-cuarta realización, la invención es una forma de tosilito cristalina del Ejemplo 55-G.

En una nonagésimo-quinta realización, la invención es una forma de tosilito cristalina del Ejemplo 55-G caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.405\pm 0.2^\circ$, $8.264\pm 0.2^\circ$, $9.769\pm 0.2^\circ$, $12.366\pm 0.2^\circ$, $13.724\pm 0.2^\circ$, $14.639\pm 0.2^\circ$, $16.026\pm 0.2^\circ$, 18.069 y $18.889\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una nonagésimo-sexta realización, la invención es una forma de tosilito cristalina del Ejemplo 55-G caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.405\pm 0.2^\circ$, $8.264\pm 0.2^\circ$, $9.769\pm 0.2^\circ$, $12.366\pm 0.2^\circ$, $13.724\pm 0.2^\circ$, $14.639\pm 0.2^\circ$, $16.026\pm 0.2^\circ$, 18.069 y $18.889\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una nonagésimo-séptima realización, la invención es una forma de tosilito cristalina del Ejemplo 55-G que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 33.

En una nonagésimo-octava realización, la invención es una forma de tosilito cristalina del Ejemplo 55-G que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 34.

En una nonagésimo-novena realización, la invención es una forma de tosilito cristalina del Ejemplo 55-G que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 34.

En una centésima realización, la invención es una forma de besilito cristalina del Ejemplo 55-G.

En una centésimo-primerera realización, la invención es una forma de besilito cristalina del Ejemplo 55-G caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $7.624\pm 0.2^\circ$, $8.215\pm 0.2^\circ$, $9.196\pm 0.2^\circ$, $10.674\pm 0.2^\circ$, $11.177\pm 0.2^\circ$, $11.715\pm 0.2^\circ$, $13.324\pm 0.2^\circ$, $13.710\pm 0.2^\circ$, $14.352\pm 0.2^\circ$, $14.912\pm 0.2^\circ$, $15.358\pm 0.2^\circ$, $16.169\pm 0.2^\circ$, $16.706\pm 0.2^\circ$, $17.160\pm 0.2^\circ$, $17.465\pm 0.2^\circ$, $17.737\pm 0.2^\circ$, $18.952\pm 0.2^\circ$, $19.915\pm 0.2^\circ$, $21.568\pm 0.2^\circ$, $22.119\pm 0.2^\circ$, $22.422\pm 0.2^\circ$, $23.656\pm 0.2^\circ$, $24.450\pm 0.2^\circ$, $25.535\pm 0.2^\circ$, $27.668\pm 0.2^\circ$, $28.393\pm 0.2^\circ$, $29.209\pm 0.2^\circ$, 29.832 , 30.595 y $33.143\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una centésimo-segunda realización, la invención es una forma de besilito cristalina del Ejemplo 55-G caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $7.624\pm 0.2^\circ$, $8.215\pm 0.2^\circ$, $9.196\pm 0.2^\circ$, $10.674\pm 0.2^\circ$, $11.177\pm 0.2^\circ$, $11.715\pm 0.2^\circ$, $13.324\pm 0.2^\circ$, $13.710\pm 0.2^\circ$, $14.352\pm 0.2^\circ$, $14.912\pm 0.2^\circ$, $15.358\pm 0.2^\circ$, $16.169\pm 0.2^\circ$, $16.706\pm 0.2^\circ$, $17.160\pm 0.2^\circ$, $17.465\pm 0.2^\circ$, $17.737\pm 0.2^\circ$, $18.952\pm 0.2^\circ$, $19.915\pm 0.2^\circ$, $21.568\pm 0.2^\circ$, $22.119\pm 0.2^\circ$, $22.422\pm 0.2^\circ$, $23.656\pm 0.2^\circ$, $24.450\pm 0.2^\circ$, $25.535\pm 0.2^\circ$, $27.668\pm 0.2^\circ$, $28.393\pm 0.2^\circ$, $29.209\pm 0.2^\circ$, 29.832 , 30.595 y $33.143\pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una centésimo-tercera realización, la invención es una forma de besilito cristalina del Ejemplo 55-G que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 35.

En una centésimo-cuarta realización, la invención es una forma de besilito cristalina del Ejemplo 55-G que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 36.

En una centésimo-quinta realización, la invención es una forma de besilato cristalina del Ejemplo 55-G que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 36.

En una centésimo-sexta realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 55-G aislada a partir de MTBE.

5 En una centésimo-séptima realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 55-G aislada a partir de MTBE caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.728 \pm 0.2^\circ$, $7.659 \pm 0.2^\circ$, $8.627 \pm 0.2^\circ$, $10.148 \pm 0.2^\circ$, $10.853 \pm 0.2^\circ$, $11.418 \pm 0.2^\circ$, $12.313 \pm 0.2^\circ$, $12.889 \pm 0.2^\circ$, $14.043 \pm 0.2^\circ$, $14.684 \pm 0.2^\circ$, $15.969 \pm 0.2^\circ$, $16.689 \pm 0.2^\circ$, $17.149 \pm 0.2^\circ$, $17.842 \pm 0.2^\circ$, $18.338 \pm 0.2^\circ$, $19.119 \pm 0.2^\circ$, $19.752 \pm 0.2^\circ$, $23.113 \pm 0.2^\circ$, $24.397 \pm 0.2^\circ$, $25.187 \pm 0.2^\circ$, $25.794 \pm 0.2^\circ$ y $27.159 \pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

10 En una centésimo-octava realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 55-G aislada a partir de MTBE caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consiste en $6.728 \pm 0.2^\circ$, $7.659 \pm 0.2^\circ$, $8.627 \pm 0.2^\circ$, $10.148 \pm 0.2^\circ$, $10.853 \pm 0.2^\circ$, $11.418 \pm 0.2^\circ$, $12.313 \pm 0.2^\circ$, $12.889 \pm 0.2^\circ$, $14.043 \pm 0.2^\circ$, $14.684 \pm 0.2^\circ$, $15.969 \pm 0.2^\circ$, $16.689 \pm 0.2^\circ$, $17.149 \pm 0.2^\circ$, $17.842 \pm 0.2^\circ$, $18.338 \pm 0.2^\circ$, $19.119 \pm 0.2^\circ$, $19.752 \pm 0.2^\circ$, $23.113 \pm 0.2^\circ$, $24.397 \pm 0.2^\circ$, $25.187 \pm 0.2^\circ$, $25.794 \pm 0.2^\circ$ y $27.159 \pm 0.2^\circ$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En una centésimo-novena realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 55-G aislada a partir de MTBE que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 37.

20 En una centésimo-décima realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 55-G aislada a partir de MTBE que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 38.

25 En una centésimo-décima primera realización, la invención es una forma de solvato del Ejemplo 55-G aislada a partir de MTBE que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 38.

Para los propósitos de interpretar esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones y, siempre que sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural, y *viceversa*.

30 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificado o no ramificado, completamente saturado, que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y similares.

35 Como se utiliza en la presente, el término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo divalente, como se define anteriormente en la presente, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Comprende de 1 a 20 átomos de carbono, A menos que se disponga de otra manera, alquilenos se refiere a las fracciones que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilenos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno normal, isopropileno, butileno normal, butileno secundario, isobutileno, butileno terciario, pentileno normal, isopentileno, neopentileno, hexileno normal, 3-metil-hexileno, 2,2-dimetil-pentileno, 2,3-dimetil-pentileno, heptileno normal, octileno normal, nonileno normal, decileno normal, y similares.

40 Como se utiliza en la presente, el término "halo-alquilo" se refiere a un alquilo como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno como se definen en la presente. El halo-alquilo puede ser monohalo-alquilo, dihalo-alquilo o polihalo-alquilo, incluyendo perhalo-alquilo. Un monohalo-alquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihalo-alquilo y polihalo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno, o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Típicamente, el polihalo-alquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de halo-alquilo incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, pentafluoro-etilo, heptafluoro-propilo, difluoro-cloro-metilo, dicloro-fluoro-metilo, difluoro-etilo, difluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 20 átomos de carbono en la porción del anillo. Típicamente, el arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 6 a 20 átomos de carbono.

55 Adicionalmente, el término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un sustituyente aromático, el cual puede ser un solo anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que se fusionan entre sí.

Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidro-naftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluoro-metilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, acilo, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, carbamoilo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, fenilo, y heterociclilo.

- 5 Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a alquil-O-, en donde el alquilo se define anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi-, y similares. Típicamente, los grupos alcoxilo tienen de aproximada-mente 1 a 7, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 4 átomos de carbono.
- 10 Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, saturado o insaturado, por ejemplo, el cual es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros, o tricíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros, y contiene al menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, S y N, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. El grupo heterocíclico se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de los heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidro-pirano, dihidro-pirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.
- 15 El término "heterociclilo" se refiere además a los grupos heterocíclicos, como se definen en la presente, sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de los grupos que consisten en los siguientes:
- 20 (a) alquilo;
- (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- (c) halógeno;
- (d) oxo, es decir, =O;
- 25 (e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;
- (f) alcoxilo;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- 30 (i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- 35 (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- (p) alquil-C(O)-O-;
- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- 40 (s) ariloxilo;
- (t) alquil-S-;
- (u) formilo, es decir, HC(O)-;
- (v) carbamoilo;
- (w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tri-cíclicos, saturados o insaturados de 3 a 12 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, cicloalquilo se refiere a los grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono del anillo, o entre 3 y 7 átomos de carbono del anillo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno, o dos, o tres, o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alquil-C(O)-, acil-amino, carbamoilo, alquil-NH-, (alquil)₂N-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, sulfamido, y heterociclilo. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidro-indilo, tetrahidro-naftilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, bi-ciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-tri-metil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, biciclo-[2.2.2]-octilo, y similares. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "ariloxilo" se refiere tanto a un grupo --O-arilo como a un grupo --O-heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo se definen en la presente.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5 a 10 miembros (por ejemplo, un monociclo de 5 a 7 miembros, o un biciclo de 8 a 10 miembros), o un sistema de anillos de 5 a 7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos de arilo, cicloalifático, o heterociclilo, en donde el radical o el punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8- indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7- isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8- purínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolínilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridínilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridínilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenantrolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-bencisoquinolínilo, 2-, 3-, o 4-tieno-[2,3-b]-furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-7H-pirazino-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo-[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido-[2,3-d]-o-oxazínilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo-[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4H-imidazo-[4,5-d]-tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino-[2,3-d]-piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo-[2,1-b]-tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo-[3,4-c]-cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, u 11-4H-pirido-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo-[1,2-b][1,2,4]-triazínilo, 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapínilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazínilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-1H-pirrollo-[1,2-b][2]-benzazapínilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de los grupos que consisten en los siguientes:

- (a) alquilo;
- (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- (c) halógeno;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;
- (f) alcoxilo;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- (i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de

oxígeno;

(j) alquil-O-C(O)-;

(k) mercapto;

(l) nitro;

5 (m) ciano;

(n) sulfamoilo o sulfonamido;

(o) arilo;

(p) alquil-C(O)-O-;

(q) aril-C(O)-O-;

10 (r) aril-S-;

(s) ariloxilo;

(t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamoilo;

15 (w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno;

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

20 Como se utiliza en la presente, el término "opcionalmente sustituido", a menos que se especifique de otra manera, se refiere a un grupo que está insustituido o está sustituido por uno o más, típicamente 1, 2, 3 o 4, sustituyentes que no sean de hidrógeno adecuados, cada uno de los cuales se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

25 (c) halógeno;

(d) oxo, es decir, =O;

(e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;

(f) alcoxilo;

(g) cicloalquilo;

30 (h) carboxilo;

(i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;

(j) alquil-O-C(O)-;

(k) mercapto;

35 (l) nitro;

(m) ciano;

(n) sulfamoilo o sulfonamido;

(o) arilo;

(p) alquil-C(O)-O-;

(q) aril-C(O)-O-;

(r) aril-S-;

(s) ariloxilo;

(t) alquil-S-;

5 (u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamilo;

(w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno;

10 Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en el arreglo y en la configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. 15 "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden superponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. El asterisco (*) indicado en el nombre de un compuesto designa una mezcla racémica. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que roten la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos 20 descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene a cicloalquilo sustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

Como se utilizan en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no sean biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos. 35

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, fosfato / fosfato ácido / fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato, y trifluoro-acetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. 40 45

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil- 50 55

amina, lisina, arginina, meglumina, piperazina, y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, en donde sea practicable. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, con la excepción de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados como se definen en la presente, por ejemplo, aquellos en donde están presentes los isótopos radioactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C . Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un compuesto de ^{18}F o marcado para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y los pro-fármacos de los mismos se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los Ejemplos y preparaciones que se describen más adelante, mediante la utilización de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para sustituir a un reactivo no isotópicamente marcado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), de al menos 4500 (67.5 % de incorporación de deuterio), de al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), de al menos 5500 (82.5 % de incorporación de deuterio), de al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), de al menos 6333.3 (95 % de incorporación de deuterio), de al menos 6466.7 (97 % de incorporación de deuterio), de al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o de al menos 6633.3 (99.5 % de incorporación de deuterio).

En ciertas realizaciones, la deuteración selectiva de los compuestos de la fórmula (I) incluye a los compuestos en donde R^6 es deuterio. En ciertas realizaciones adicionales, los compuestos de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o de una subfórmula de las mismas, por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las realizaciones uno a once enlistadas anteriormente, pueden ser bis-deuterados en la posición 5 de cualquiera de los sistemas de anillo de tetrahidro-pirido-piridina o tetrahidro-pirido-pirimidina.

Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en general mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos, inherentemente o por diseño, con los solventes (incluyendo agua). Por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquellas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para un receptor, por ejemplo, agua, etanol, sulfóxido de dimetilo, acetona y otros solventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contengan grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con los formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquellos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) al menos aliviar parcialmente, inhibir, prevenir, y/o mitigar una condición o un trastorno o una enfermedad o un proceso biológico (por ejemplo, la regeneración del tejido y la reproducción) (i) mediado por la actividad de los receptores de C5a, o (ii) asociado con la actividad de los receptores de C5a, o (iii) caracterizado por una actividad (normal o anormal) del sistema de complemento; o (2) reducir o inhibir la actividad de los receptores de C5a; o (3) reducir o inhibir la activación del sistema de complemento, y en particular reducir o inhibir la interacción de C5a y su receptor.

En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de los receptores de C5a y/o del sistema de complemento.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición", o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o de al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar al menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra realización, "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está "en necesidad de" tratamiento, si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente, o en su calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho de otra manera por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención, puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de al menos el 50 %,

un exceso enantiomérico de al menos el 60 %, un exceso enantiomérico de al menos el 70 %, un exceso enantiomérico de al menos el 80 %, un exceso enantiomérico de al menos el 90 %, un exceso enantiomérico de al menos el 95 %, o un exceso enantiomérico de al menos el 99 % en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (Z) o *trans* (E).

- 5 De acuerdo con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros, o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), o racematos sustancialmente puros, o mezclas de los mismos.

- 10 Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos diaestereómeros, racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

- 15 Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

- 20 Los compuestos de la presente invención se pueden obtener ya sea en la forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados de pro-fármaco de los mismos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

- 25 Se describen aquí pro-fármacos de los compuestos de la presente invención, que convierten *in vivo* a los compuestos de la presente invención. Un pro-fármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como la hidrólisis, el metabolismo, y similares, hasta un compuesto de esta invención en seguida de la administración del pro-fármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y utilización de los pro-fármacos son bien conocidas por los expertos en la materia. Los pro-fármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas: pro-fármacos bioprecusores y pro-fármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Capítulos 31-32 (Editor: Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En términos generales, los pro-fármacos bio-precusores son compuestos que son inactivos o que tienen una baja actividad comparándose con el compuesto de fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten hasta una forma activa mediante el metabolismo o la solvólisis. Tanto la forma del fármaco activo como cualesquiera productos metabólicos liberados deben tener una toxicidad aceptablemente baja.

- 40 Los pro-fármacos portadores son compuestos de fármaco que contienen una fracción de transporte, por ejemplo, que mejoran la absorción y/o el suministro localizado hacia un sitio de acción. Deseablemente para este pro-fármaco portador, el enlace entre la fracción de fármaco y la fracción de transporte es un enlace covalente, el pro-fármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los pro-fármacos en donde se pretenda que la fracción de transporte mejore la absorción, típicamente la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Los pro-fármacos portadores, por ejemplo, se pueden utilizar para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofilicidad, mayor duración de los efectos farmacológicos, mayor especificidad del sitio, toxicidad y reacciones adversas reducidas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o físico-química indeseable). Por ejemplo, se puede aumentar la lipofilicidad mediante la esterificación de: (a) los grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tenga al menos una fracción lipofílica), o (b) los grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tenga al menos una fracción lipofílica, por ejemplo, los alcoholes alifáticos).

- 55 Los pro-fármacos de ejemplo son, por ejemplo, los ésteres de ácidos carboxílicos libres, los derivados S-acílicos de tioles y los derivados O-acílicos de alcoholes o fenoles, en donde el acilo tiene un significado como se define en la presente. Los pro-fármacos adecuados son con frecuencia los derivados de éster farmacéutica-mente aceptables que se puedan convertir mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas hasta el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos, tales como los ésteres de omega-(amino, mono- o di-alquilo inferior-amino, carboxi, alcoxilo inferior-carbonil)-alquilo inferior, los ésteres de alfa-(alcanoiloxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil, o di-alquilo inferior-amino-carbonil)-alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloxi-metilo y similares, convencional-

mente utilizados en este campo. En adición, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos por aril-carboniloxi-metilo que son disociados por las esterases *in vivo*, liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Más aún, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol, y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloxi-metilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. La Patente Europea Número EP 039,051 (Sloan y Little) da a conocer pro-fármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y uso.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4a. Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

Se pueden preparar sales de los compuestos de la presente invención que tengan al menos un grupo formador de sales, de una manera conocida por los expertos en este campo. Por ejemplo, se pueden formar sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como las sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes, o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en este campo. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se puedan obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por los expertos en este campo en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas de solventes polifásicas, mediante re-cristalización, y/o mediante separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se pueda obtener de esta manera, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente en la presente y posteriormente en la presente.

Todos los pasos de proceso anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo en las condiciones de reacción que sean conocidas por los expertos en este campo, incluyendo aquéllas mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, por costumbre, en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como

intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma de H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo de $-80^{\circ}C$ a $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de $-20^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo los diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo, racematos o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo, de una manera análoga a los métodos descritos bajo "Pasos Adicionales del Proceso".

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar los solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o *N*-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos del ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metil-ciclohexano, o las mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales, por ejemplo, pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

La invención se refiere también a las formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración oftálmica, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones, emulsiones, cada una de las cuales puede ser adecuada para su administración oftálmica). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores del pH, etc.

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

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas se pueden recubrir con película o se pueden recubrir entéricamente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosos, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se

preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas son no recubiertas o son recubiertas mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo, tal como mono-estearato de glicerilo o di-estearato de glicerilo. Las formulaciones para su uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 %, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 % del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para el suministro transdérmico incluyen los solventes farmacéuticamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones rociables, por ejemplo para el suministro mediante aerosol o similar. Estos sistemas de suministro tópico serán en particular apropiados para aplicación oftálmica, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades de los ojos, por ejemplo, para el uso terapéutico o profiláctico en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad y otros trastornos oftálmicos mediados por el complemento. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de tonicidad, reguladores del pH, y conservadores.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente se pueden suministrar en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco, o como una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aspersiones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservadores, reguladores, o propelentes que puedan ser deseables.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, en adición a un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco, y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aspersiones pueden contener, en adición a un compuesto de esta invención, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, y polvo de poliamida, o las mezclas de estas sustancias. Las aspersiones pueden contener adicionalmente los propelentes acostumbrados, tales como cloro-fluoro-hidrocarburos e hidrocarburos insustituídos volátiles, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden hacer mediante la disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. También se puede utilizar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de este flujo se puede controlar mediante la provisión de una membrana de control de velocidad, o bien la dispersión del compuesto activo en una matriz polimérica o en un gel.

Dentro del alcance de esta invención también se contemplan las formulaciones oftálmicas, los ungüentos para los ojos, polvos, soluciones, y similares.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empacan utilizando materiales que se sepa que impiden la exposición al agua, de tal modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, que son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

Usos profilácticos y terapéuticos

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras de los receptores de C5a, propiedades moduladoras de la senda de complemento, y la modulación del sistema de complemento, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia.

Se describen aquí métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con un aumento en la actividad del complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula (I) de la invención. En ciertos aspectos, se proporcionan métodos para el tratamiento de las enfermedades asociadas con un aumento en la actividad del ciclo de amplificación C3 de la senda de complemento. En ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, en donde se induce la activación del complemento, mediante las interacciones de anticuerpo-antígeno, mediante un componente de una enfermedad autoinmune, o mediante un daño isquémico.

En una realización específica, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) de la invención. En ciertas realizaciones, los pacientes que sean actualmente asintomáticos pero que estén en riesgo de desarrollar un trastorno sintomático relacionado con la degeneración macular, son adecuados para que se les administre un compuesto de la invención. Los métodos para el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con la edad (AMD) incluyen, pero no se limitan a, los métodos para el tratamiento o la prevención de uno o más síntomas o aspectos de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seleccionados a partir de la formación de drusas oculares, inflamación de los ojos o del tejido de los ojos, pérdida de las células foto-receptoras, pérdida de la visión (incluyendo pérdida de la agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluyendo neovascularización coroidal (CNV)), desprendimiento retinal, degeneración de los foto-receptores, degeneración del epitelio pigmentado retinal (RPE), degeneración retinal, degeneración corio-retinal, degeneración de conos, disfunción retinal, daño retinal en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función del epitelio pigmentado retinal (RPE).

El compuesto de la fórmula (I) de la invención se puede utilizar, entre otras cosas, para prevenir el establecimiento de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), para prevenir el progreso de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) temprana hasta las formas avanzadas de degeneración macular relacionada con la edad (AMD), incluyendo degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular o atrofia geográfica, para hacer más lento y/o prevenir el progreso de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular a partir de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) u otras condiciones (tales como retinopatía diabética, uveítis, o trauma post-quirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de la visión a partir de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), y para mejorar la visión perdida debido a degeneración macular relacionada con la edad (AMD) previamente existente, temprana o avanzada. También se puede utilizar en combinación con terapias contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el tratamiento de los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular o para la prevención de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular. La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno se selecciona a partir de uveítis, degeneración macular de adultos, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyanagi-

Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, y oclusión de la vena retinal.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno. Los ejemplos de las enfermedades o de los trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de una activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xeno-injerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, lesión térmica, incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémicas, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del inmunocomplejo y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, y regeneración neural. En adición, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son enfermedades y trastornos pulmonares, tales como disnea, hemóptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvos, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio, y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvos orgánicos, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco, y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunológica de Pauci, inflamación asociada con el inmunocomplejo, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros sub-tipos de uveítis), síndrome anti-fosfolípidos.

En una realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado, en donde esta enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedades cutáneas con ampollas (incluyendo penfigoide buloso, pénfigo, y epidermolisis bullosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

En una realización específica, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en métodos para el tratamiento de glomerulonefritis. Los síntomas de glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; velocidad de filtración glomerular reducida (GFR); cambios de electrolitos del suero, incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno de urea en sangre (BUN) excesivo), y retención de sal que conduce a retención de agua que da como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo vaciados de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. En una realización específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH) mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención con o sin la administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o de un inhibidor de la convertasa C5, tal como Soliris.

En una realización específica, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en métodos para reducir la disfunción de los sistemas inmunológicos y/o hemostáticos asociada con la circulación extracorpórea. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en cualquier procedimiento que involucre circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de regreso hasta un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprende un material capaz de provocar al menos una de la activación del complemento, la activación de las plaquetas, la activación de los leucocitos, o la adhesión de plaquetas-leucocitos. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que involucran la introducción de un órgano, tejido, o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. De una manera más particular, estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos de trasplante, incluyendo los procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón, o corazón, y los procedimientos de trasplante de las células de los islotes.

En otras realizaciones, los compuestos de la invención son adecuados para utilizarse en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos asociados con el metabolismo de los ácidos grasos, incluyendo obesidad y otros trastornos metabólicos.

En otra realización, los compuestos de la invención se pueden utilizar en ampolletas de sangre, kits de diagnóstico, y otro equipo utilizado en la recolección y muestreo de sangre. El uso de los compuestos de la invención en estos kits de diagnóstico puede inhibir la activación *ex vivo* de la senda de complemento asociada con el muestreo de sangre.

- La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéutica-mente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.
- Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.
- La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.
- El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.
- En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I), y al menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la activación del complemento. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I), y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I), y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.
- En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.
- En una realización, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbuja, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas, y similares.
- El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.
- En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden juntar en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.
- La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el sistema de complemento, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el sistema de complemento y/o inflamación mediada por C5a, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el sistema de complemento y/o inflamación mediada por C5a, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el

tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el sistema de complemento y/o inflamación mediada por C5a, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

Se describe aquí el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el sistema de complemento y/o inflamación mediada por C5a, en donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. También se describe aquí el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el sistema de complemento y/o inflamación mediada por C5a, en donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con otras moléculas que se sepa que tienen un efecto benéfico sobre la adhesión retinal o el tejido retinal dañado, incluyendo las moléculas capaces hacer la reparación y regeneración del tejido y/o de inhibir la inflamación. Los ejemplos de los co-factores útiles incluyen los agentes contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (tales como un anticuerpo o FAB contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), por ejemplo, Lucentis o Avastin), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), el factor neurotrófico ciliar (CNTF), axoquina (una muteína del factor neurotrófico ciliar (CNTF)), el factor inhibidor de leucemia (LIF), neurotrofina-3 (NT-3), neurotrofina-4 (NT-4), el factor de crecimiento de nervios (NGF), el factor de crecimiento tipo insulina II, prostaglandina E2, el factor de sobrevivencia de 30 kD, taurina, y vitamina A. Otros co-factores útiles incluyen los co-factores aliviadores de síntomas, incluyendo los agentes antisépticos, antibióticos, antivirales y antifúngicos, y los analgésicos y anestésicos. Los agentes adecuados para el tratamiento de combinación con los compuestos de la invención incluyen los agentes conocidos en la materia que son capaces de modular las actividades de los componentes del complemento.

Un régimen de terapia de combinación puede ser aditivo, o puede producir resultados sinérgicos (por ejemplo, reducciones en la actividad de la senda de complemento mayores que las esperadas para el uso combinado de los dos agentes). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una terapia de combinación para la prevención y/o el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) u otra enfermedad ocular relacionada con el complemento, como se describe anteriormente, con un compuesto de la invención y un agente anti-angiogénico, tal como anti-VEGF (incluyendo Lucentis y Avastin), o una terapia fotodinámica (tal como verteporfina).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una terapia de combinación para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad autoinmune, como se describe anteriormente, con un compuesto de la invención y un agente modulador de las células-B o de las células-T (por ejemplo ciclosporina o análogos de la misma, rapamicina, RAD001 o análogos del mismo, y similares). En particular, para la terapia de esclerosis múltiple, se puede incluir la combinación de un compuesto de la invención y un segundo agente para esclerosis múltiple (MS) seleccionado a partir de fingolimod, cladribina, tisabri, laquinimod, rebif, avonex, y similares.

Se describe aquí un método para modular la actividad del sistema de complemento en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I). La invención proporciona además métodos para modular la actividad del sistema de complemento en un sujeto, mediante la modulación de la actividad de los receptores de C5a, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I).

En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), (VII), o de cualesquiera subfórmulas de las mismas, para utilizarse como un medicamento.

También se describe aquí el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), (VII), o de cualesquiera subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento. En particular, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), (VII), o de cualesquiera subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por la activación del sistema de complemento.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizada por la activación del sistema de complemento. Más particularmente, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno en un sujeto, caracterizado por una sobre-activación del sistema de complemento.

También se describe aquí el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de las subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizada por la activación del sistema de complemento. De una manera más particular, la invención proporciona los usos de los compuestos proporcionados en la presente, en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno caracterizado por una sobre-activación del sistema de complemento o del ciclo de amplificación C3 del sistema. En ciertas realizaciones, el uso es en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno seleccionado a partir de las enfermedades retinales (tales como degeneración macular relacionada con la edad).

También se describe aquí el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con un aumento en la actividad del complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula (I) de la invención. En ciertos aspectos, se proporcionan los usos para el tratamiento de las enfermedades asociadas con un aumento en la actividad del ciclo de amplificación C3 de la senda de complemento. En ciertas realizaciones, se proporcionan los usos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, en donde la activación del complemento es inducida por las interacciones de anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmune, o por un daño isquémico.

También se describe aquí el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En ciertas realizaciones, los pacientes que actualmente sean asintomáticos pero que estén en riesgo de desarrollar un trastorno sintomático relacionado con la degeneración macular, son adecuados para que se les administre un compuesto de la invención. El uso en el tratamiento o en la prevención de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) incluye, pero no se limita a, los usos en el tratamiento o en la prevención de uno o más síntomas o aspectos de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seleccionados a partir de formación de drusas oculares, inflamación de los ojos o del tejido de los ojos, pérdida de las células foto-receptoras, pérdida de la visión (incluyendo pérdida de la agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluyendo neovascularización coroidal (CNV)), desprendimiento retinal, degeneración de los foto-receptores, degeneración del epitelio pigmentado retinal (RPE), degeneración retinal, degeneración corio-retinal, degeneración de conos, disfunción retinal, daño retinal en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función del epitelio pigmentado retinal (RPE).

El compuesto de la fórmula (I) de la invención se puede utilizar, entre otras cosas, para prevenir el establecimiento de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), para prevenir el progreso de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) temprana hasta las formas avanzadas de degeneración macular relacionada con la edad (AMD), incluyendo degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular o atrofia geográfica, para hacer más lento y/o prevenir el progreso de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular a partir de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) u otras condiciones (tales como retinopatía diabética, uveítis, o trauma post-quirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de la visión a partir de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), y para mejorar la visión perdida debido a degeneración macular relacionada con la edad (AMD) previamente existente, temprana o avanzada. También se puede utilizar en combinación con terapias contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el tratamiento de los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular, o para la prevención de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular. La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno se selecciona a partir de uveítis, degeneración macular de adultos, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, y oclusión de la vena retinal.

También se describen aquí los usos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento. Los ejemplos de las enfermedades o los trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de una activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xeno-injerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, lesión térmica, incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémicas, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del inmunocomplejo y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, y regeneración neural. En adición, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son las enfermedades y los trastornos pulmonares, tales como disnea, hemóptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvos, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio, y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvos orgánicos, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco, y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunológica de Pauci, inflamación asociada con el inmunocomplejo, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros sub-tipos de uveítis), síndrome anti-fosfolípidos.

También se describe aquí el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, en donde esta enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino,

lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedades cutáneas con ampollas (incluyendo penfigoide buloso, pénfigo, y epidermólisis bulosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

También se describe aquí el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de glomerulonefritis. Los síntomas de la glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; velocidad de filtración glomerular reducida (GFR); cambios de electrolitos del suero, incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno de urea en sangre (BUN) excesivo), y retención de sal que conduce a retención de agua que da como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo vaciados de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención para uso en métodos para el tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH) con o sin la administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o de un inhibidor de la convertasa C5, tal como Soliris.

También se describe aquí el uso de los compuestos de la fórmula (I) para reducir la disfunción de los sistemas inmunológicos y/o hemostáticos asociada con la circulación extracorpórea. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar en cualquier procedimiento que involucre circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de regreso hasta un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprenda un material capaz de provocar al menos una de la activación del complemento, la activación de las plaquetas, la activación de los leucocitos, o la adhesión de plaquetas-leucocitos. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que involucran la introducción de un órgano, tejido, o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. De una manera más particular, estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos de trasplante, incluyendo los procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón, o corazón, y los procedimientos de trasplante de las células de los islotes.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en centígrados (°C). Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mmHg y 100 mmHg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida, se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en este campo.

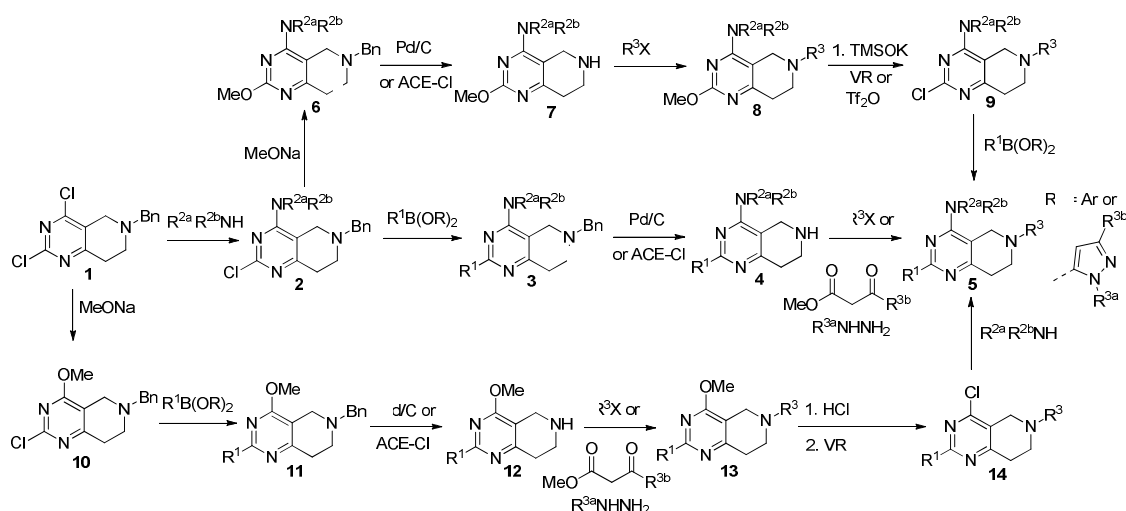
Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de los que se encuentran comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Aspectos sintéticos generales

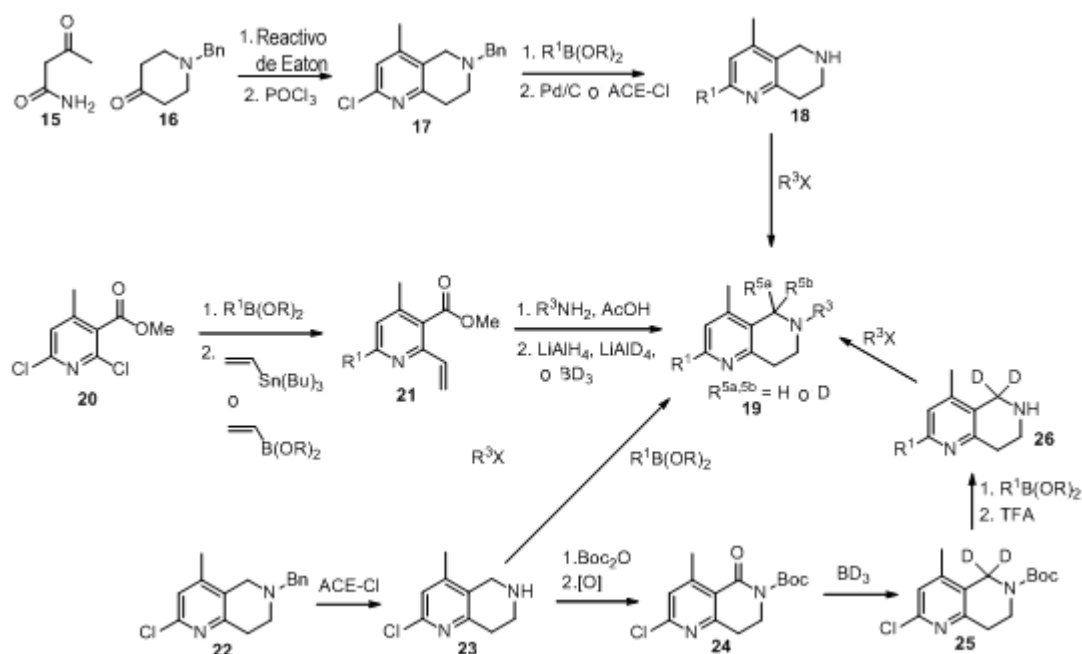
Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

Esquema 1



La aminación del núcleo de pirimidina, para proporcionar los intermediarios tales como 2, se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de la dicloro-pirimidina 1 con cualquiera de las aminas primarias o secundarias ($R^{2a}R^{2b}NH$), y DIEA o TEA en solventes, tales como DMA o IPA, a una temperatura elevada. De una manera similar, el tratamiento de la dicloro-pirimidina 1 con MeONa en metanol (MeOH), proporciona el derivado de metoxilo 10. La instalación de R^1 en el intermediario 2 o 10 se puede llevar a cabo con el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de los ácidos borónicos o los ésteres de borato correspondientes para dar el 3 y el 12 respectivamente. De una manera alternativa, el 2 se puede hacer reaccionar con MeONa a una temperatura elevada para dar el intermediario de metoxilo 6. La remoción del grupo protector de bencilo a partir del 3, 11, o 6, se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con ACE-Cl o hidrogenólisis catalizada por paladio, para dar las aminas secundarias correspondientes 4, 7, o 12. El grupo R^3 se puede instalar entonces mediante una aminación catalizada por paladio con el triflato de arilo o el haluro de arilo apropiado, y uno de los 4, 7, o 12, para dar el 5, 8 o 13. De una manera alternativa, se puede construir un pirazol R^3 mediante la reacción de las aminas 4, 7, o 12, con el β -ceto-éster apropiado, y entonces la condensación subsiguiente del intermediario de β -ceto-amida con alquil-hidrazina, facilitada mediante el reactivo de Lawesson. El grupo metoxilo del 8 se puede remover mediante el tratamiento con TMSOK a una temperatura elevada, y la hidroxi-pirimidina se convierte entonces hasta el cloruro mediante la reacción con el reactivo de Vilsmeier, $POCl_3$, PPh_3/CCl_4 , o similares. Se emplea una secuencia análoga con el intermediario de metoxilo 13, para proporcionar la 4-cloro-pirimidina 14. La 2-cloro-pirimidina 9 se puede someter entonces a la instalación del grupo R^1 como se describe anteriormente, para proporcionar el 5. La 4-cloro-pirimidina 14 puede experimentar un desplazamiento nucleofílico de cualquiera de las aminas primarias o secundarias ($R^{2a}R^{2b}NH$), y DIEA o TEA en solventes, tales como DMA o IPA, a una temperatura elevada, para proporcionar el 5.

Esquema 2

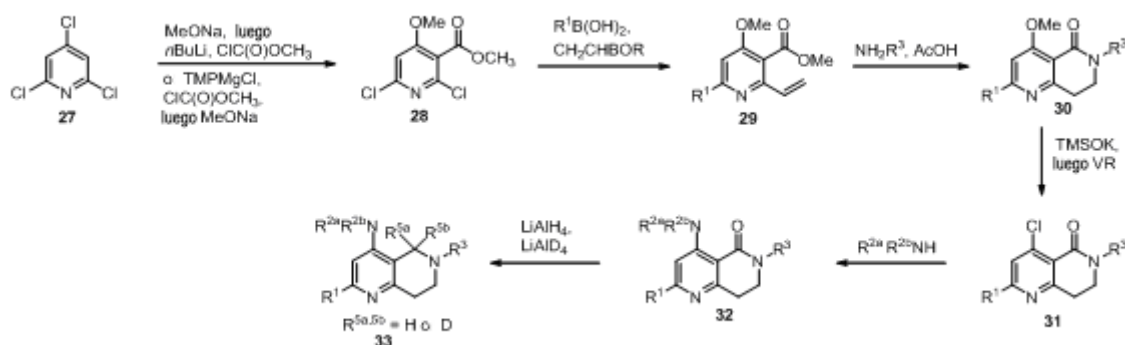


El núcleo de piridina 17 se puede preparar mediante la condensación del 15 y el 16 en el reactivo de Eaton a una temperatura elevada, seguida por la cloración de la hidroxi-piridina resultante con POCl_3 . La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de la cloro-piridina 17 con el ácido o éster borónico R^1 apropiado hace posible la instalación de R^1 . La remoción del grupo protector de bencilo a partir del 17 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con ACE-Cl o hidrogenólisis catalizada por paladio, para dar las aminas secundarias correspondientes 18. Entonces se puede instalar el grupo R^3 mediante la aminación catalizada por paladio con el triflato de arilo o el haluro de arilo apropiado y el 18, para proporcionar el 19. De una manera alternativa, se puede construir un pirazol R^3 mediante la reacción de las aminas 18 con el β -ceto-éster apropiado y entonces la condensación subsiguiente del intermediario de β -ceto-amida con alquil-hidrazina, facilitada mediante el reactivo de Lawesson, para proporcionar el 19.

El intermediario 19 también se puede preparar a partir de la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio 20 con el ácido o éster borónico apropiado R^1 para instalar R^1 , una segunda reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con cualquiera de un reactivo de borato-éster de vinilo o de vinil-estano para dar el 21. El calentamiento de la amina R^3 apropiada con el 21 en AcOH facilita la formación del anillo, para dar el intermediario de lactama correspondiente al 19. La lactama entonces se puede reducir con LiAlH_4 , LiAlD_4 , o BD_3 , para dar los compuestos 19 deseados. Un planteamiento alternativo para el 19 utiliza una aminación selectiva catalizada por paladio del 23 con un triflato de arilo o bromuro de arilo apropiado, seguida por el acoplamiento cruzado catalizado por paladio para instalar R^1 .

Se puede tener acceso al intermediario deuterado mediante la secuencia de protección, oxidación, y reducción a partir de 23-25. El grupo R^1 se instala como anteriormente sobre el intermediario 25, y entonces la desprotección proporciona el 26. La aminación catalizada por paladio, como se describe anteriormente, proporciona el 19.

Esquema 3



El tratamiento del 27 con MeONa y luego con *n*-butil-litio y clorofornato de metilo proporciona la dicloro-piridina 28. De una manera alternativa, el 28 se puede preparar a partir del 27 mediante la metalación con TMPMgCl, la esterificación, y entonces la metanolisis con MeONa. El grupo R¹ se puede instalar mediante el acoplamiento cruzado catalizado por paladio con el ácido o éster borónico correspondiente. En un segundo paso de acoplamiento cruzado, el grupo vinilo se puede instalar para dar el 29. Como se describe anteriormente, el 29 experimenta una ciclación después de su reacción con la amina correspondiente en ácido acético a una temperatura elevada, para proporcionar la lactama 30. La 4-metoxi-piridina se convierte entonces hasta una 4-cloro-piridina 31 mediante el tratamiento con TMSOK y luego con el reactivo de Vilsmeier. El desplazamiento del grupo cloro se facilita mediante el calentamiento 31 con la amina primaria o secundaria apropiada, para dar el intermediario de lactama, el cual entonces se somete a reducción como se describe anteriormente para proporcionar el 33.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza, como material de partida, un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales o de sus antípodas ópticamente puros.

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

Con los grupos de los compuestos preferidos de la fórmula I mencionados posteriormente en la presente, se pueden utilizar razonablemente las definiciones de los sustituyentes a partir de las definiciones generales mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo, para reemplazar una o más y hasta todas las definiciones más generales con definiciones más específicas o en especial con definiciones caracterizadas como preferidas.

Los compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga a los métodos que, para otros compuestos, en principio son conocidos en la técnica, pero que son novedosos cuando se aplican en la elaboración de los compuestos de la presente invención, y se preparan en especial de acuerdo con los métodos descritos más adelante en la presente bajo 'Ejemplos' o mediante métodos análogos.

Los derivados de pro-fármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los métodos conocidos por aquellos de una experiencia ordinaria en la materia (por ejemplo, para mayores detalles, véase Saulnier et al (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Volumen 4, página 1985). Por ejemplo, los pro-fármacos apropiados se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto no derivado de la invención con un agente carbamilo adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxi-alkil-carbano-cloridato, carbonato de para-nitro-fenilo, o similares).

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por medios conocidos por aquellos de una experiencia ordinaria en este campo. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de los grupos protectores y su remoción en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3^a Edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999. Los grupos protectores correspondientes se pueden introducir, usar y remover en las etapas apropiadas, o en cualquier etapa de la elaboración de un compuesto de la fórmula I. Los compuestos de la presente invención convenientemente se pueden preparar, o formar, durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención convenientemente se pueden preparar mediante recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, utilizando solventes orgánicos, tales como acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, heptano, o tetrahidrofurano (THF). Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Abreviaturas

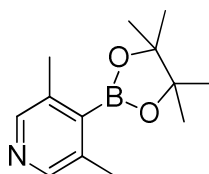
	ACECI	cloroformato de 2-cloro-etilo
	app	aparente
	aq	acuoso
5	atm	atmósfera
	BHT	2,6-diterbutil-4-metil-fenol
	BINAP	2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftaleno
	Bn	bencilo
	BOC	terbutil-carboxilo
10	br	amplia
	BSA	albúmina de suero bovino
	Cbz	carbobenciloxilo
	C5aR	receptor de C5a
	d	doblete
15	D	deuterio
	DCE	1,2-dicloro-etano
	dd	doblete de dobletes
	DCM	dicloro-metano (DCM)
	DEA	dietil-amina
20	DIEA, DIPEA	di-isopropil-etil-amina
	DMA	N,N-dimetil-acetamida
	DMAP	4,4-dimetil-amino-piridina
	DME	1,2-dimetoxi-etano
	DMEM	Medio de Eagle Modificado por Dulbecco
25	DMF	N,N-dimetil-formamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	ee	exceso enantiomérico
	ESI	ionización por electroaspersión
	EtOAc	acetato de etilo
30	FACS	clasificación de células activada por fluorescencia
	FCC	cromatografía en columna por evaporación instantánea
	FITC	fluoresceína isotiocianato
	FLIPR	lector de placas de imágenes fluorescentes
	g	gramos
35	h	hora(s)
	HBSS	Solución de Sal Balanceada de Hanks
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazin-etan-sulfónico

	HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
	IR	espectroscopía infrarroja
	LAD	deuteriuro de litio y aluminio
	LAH	hidruro de litio y aluminio
5	Reactivo de Lawesson	2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano
	LCMS	cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
	LTMP	2,2',6,6'-tetrametil-piperidina de litio
	M	molar
	m	multiplete
10	MeCN, CH ₃ CN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	Me-THF	2-metil-tetrahidrofurano
	MTBE	metil-terbutil-éter
	min	minutos
15	mL	mililitro(s)
	mmol	milimoles
	MS	espectrometría de masas
	MsOH	ácido metan-sulfónico
	MW	microondas
20	m/z	proporción de la masa a la carga
	N	normal
	NCS	<i>N</i> -cloro-succinimida
	RMN	resonancia magnética nuclear
	obs	oscurecido; parcialmente oscurecido
25	PBS	solución reguladora de fosfato
	Pd/C	paladio sobre carbón
	ppm	partes por millón
	rac	racémico
	rt	temperatura ambiente
30	R _t	tiempo de retención
	s	singulete
	sat	saturado
	SFC	cromatografía de fluido súper-crítico
	S-Fos	2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo
35	t	tripleto
	TBSCl	cloruro de terbutil-dimetil-sililo
	Tf	trifluoro-metan-sulfonato

TFA	ácido trifluoro-acético
THF	tetrahidrofurano
TMP	2,2,6,6-tetrametil-piperidina
TMS	trimetil-sililo
5 Ts, Tos	tosilo
VR	reactivo de Vilsmeier; cloruro de (cloro-metilen)-dimetil-amonio
X-Fos	2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo

Ejemplo de ref. 1

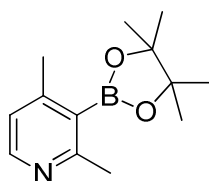
3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina.



10 A una solución de 4-bromo-3,5-dimetil-piridina (600 miligramos, 2.70 milimoles) en dioxano (9 mililitros), se le agregaron bis-(pinacolato)-diboro (1.37 gramos, 5.39 milimoles), acetato de potasio (1.06 gramos, 10.8 milimoles), S-Fos (221 miligramos, 0.539 milimoles), y $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (35 miligramos, 0.14 milimoles). La reacción se calentó a 95°C durante 16 horas. Se le agregó agua, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (del 40 al 60 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 234.1 (M+H)⁺.

Ejemplo de ref. 2

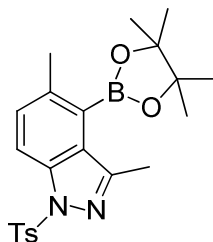
2,4-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina.



20 A una solución de 3-bromo-2,4-dimetil-piridina (476 miligramos, 2.56 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (14 mililitros), se le agregaron bis-(pinacolato)-diboro (3.25 gramos, 12.8 milimoles), acetato de potasio (1.26 gramos, 12.8 milimoles), y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (209 miligramos, 0.256 milimoles). La reacción se calentó a 95°C durante 16 horas. Se le agregó agua, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (del 40 al 70 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.43 (s, 12 H); MS (ESI+) m/z 234.1 (M+H)⁺.

Ejemplo de ref. 3

30 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indazol.



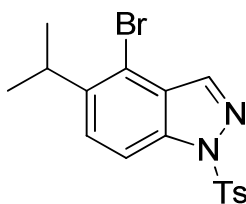
Una solución de 1-(2-cloro-6-fluoro-3-metil-fenil)-etanona (10 gramos, 53.6 milimoles), e hidrazina (5.05 mililitros, 161 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (50 mililitros) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entonces entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron, para proporcionar el 4-cloro-3,5-dimetil-1H-indazol crudo como un sólido blanco, el cual se utilizó en el siguiente paso directamente. MS (ESI+) *m/z* 180.9 (M+H)⁺.

Se agregó NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3.87 gramos, 97 milimoles), en porciones a una solución de 4-cloro-3,5-dimetil-1H-indazol crudo (9.7 gramos, 53.7 milimoles) en tetrahidrofuran (THF) (200 mililitros) a -20°C. La mezcla se dejó calentar hasta 0°C y se agitó durante 20 minutos, entonces se le agregó TsCl (14.33 gramos, 75 milimoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a -20°C y se le agregó una solución acuosa saturada de NH₄Cl para apagar el exceso de base. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se trituró con EtOAc, y se filtró para proporcionar el 4-cloro-3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.84 (m, J = 8.34 Hz, 2 H) 7.39 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.25 (m, J = 7.83 Hz, 2 H) 2.73 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 334.7 (M+H)⁺.

Una mezcla de 4-cloro-3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol (1.5 gramos, 4.48 milimoles), dioxaborolano (3.41 gramos, 13.44 milimoles), Paladaciclo de S-Fos (CAS: 1028206-58-7, 0.151 gramos, 0.224 milimoles), y K₃PO₄ (2.85 gramos, 13.44 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (20 mililitros) se calentó a 110°C durante 70 minutos. La mezcla de reacción se dividió entonces entre dicloro-metano (DCM) y agua. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (2 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 30 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar el 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indazol. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.78 (m, J = 8.34 Hz, 2 H) 7.35 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 7.19 (m, J = 8.08 Hz, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 1.44 (s, 12 H); (ESI+) *m/z* 426.9 (M+H)⁺.

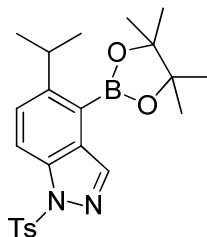
Ejemplo de ref. 4

4-A.4-bromo-5-isopropil-1-tosil-1H-indazol.



Se agregó NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 241 miligramos, 6.02 milimoles), a una solución de 4-bromo-5-isopropil-1H-indazol (720 miligramos, 3.01 milimoles) en tetrahidro-furano (THF) (15 mililitros) a 0°C. Después de 10 minutos, se le agregó TsCl (861 miligramos, 4.52 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, y entonces a temperatura ambiente durante la noche. Se le agregó NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 30 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar el 4-bromo-5-isopropil-1-tosil-1H-indazol. MS (ESI+) *m/z* 394.8 (M+H)⁺.

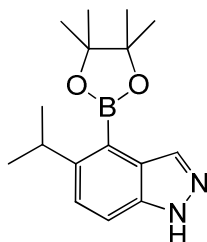
4-B.5-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indazol.



Una mezcla de 4-bromo-5-isopropil-1-tosil-1H-indazol (550 miligramos, 1.398 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (710 miligramos, 2.80 milimoles), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (91 miligramos, 0.112 milimoles), y acetato de potasio (412 miligramos, 4.20 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (8 mililitros) se calentó a 110°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 30 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el 5-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1-tosil-1H-indazol. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.24 (d, $J = 8.84$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J = 8.59$ Hz, 2 H) 7.57 (d, $J = 8.84$ Hz, 1 H) 7.24 (d, $J = 8.59$ Hz, 2 H) 3.71 - 3.88 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 1.41 (s, 12 H) 1.29 - 1.32 (m, 6 H); MS (ESI+) m/z 440.9 (M+H) $^+$.

Ejemplo de ref. 5

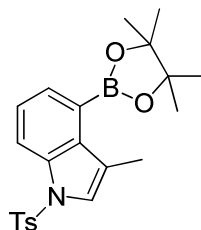
5-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol.



Una suspensión de 4-bromo-5-isopropil-1H-indazol (396 miligramos, 1.656 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (841 miligramos, 3.31 milimoles), KOAc (488 miligramos, 4.97 milimoles), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (21.48 miligramos, 0.083 milimoles), y S-Fos (136 miligramos, 0.331 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (6 mililitros) se dejó agitando a 110°C durante 23 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc, y mitad salmuera saturada. Los productos se extrajeron tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, y se concentró. Después el residuo se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), y metanol (MeOH) (1.5 mililitros), se le agregó LiOH acuoso 1 M (4.5 mililitros). Después de agitar durante 0.5 horas, la reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado, y se diluyó con EtOAc y salmuera. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de 1:1 de NH_4Cl acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 40 gramos de gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptano), para dar el 5-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol junto con el 20 % molar del producto desbromonado (345 miligramos), como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , el éster borónico deseado) δ ppm 9.93 (br s, 1 H), 8.39 (d, $J = 1.01$ Hz, 1 H), 7.50 - 7.52 (m, 1 H), 7.41 (d, $J = 8.84$ Hz, 1 H), 3.75 - 3.85 (m, 1 H), 1.42 (s, 12 H), 1.28 (d, $J = 6.82$ Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 287.30 (M+H) $^+$. El material obtenido se utilizó sin mayor purificación.

Ejemplo de ref. 6

6-A. 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indol.



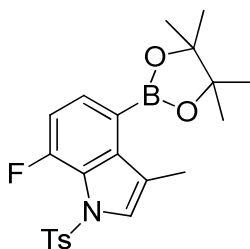
A una solución de 4-bromo-1H-indol-3-carbaldehído (7.5 gramos, 66.9 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (125 mililitros), se le agregó LiAlH₄ (40 mililitros, 1.0 M THF) por goteo, a temperatura ambiente. La mezcla se calentó entonces a reflujo durante 2 horas y entonces se enfrió a 0°C. En este punto se le agregaron NaOH al 15 % (2 mililitros), y agua (7 mililitros) en secuencia y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. En este punto la suspensión se filtró sobre Celite® y el filtrado se concentró para proporcionar 4-bromo-3-metil-1H-indol crudo, el cual se tomó para el siguiente paso.

Una solución de 4-bromo-3-metil-1H-indol crudo (14.0 gramos, 66.9 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros), se le agregó a una suspensión de NaH (2.94 gramos, 73.6 milimoles, 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó durante 0.5 horas a esa temperatura antes de agregar una solución de sulfonil-cloruro de *p*-tolueno (13.4 gramos, 70.2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros). Después de agitar durante 1 hora adicional, se le agregó NH₄Cl acuoso saturado lentamente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc, y NH₄Cl acuoso saturado y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo entonces se purificó mediante FCC (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano), para dar el 4-bromo-3-metil-1-tosil-1H-indol.

A una solución de 4-bromo-3-metil-1-tosil-1H-indol (8.66 gramos, 23.8 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (100 mililitros), se le agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (7.85 gramos, 30.9 milimoles), acetato de potasio (3.50 gramos, 35.7 milimoles), y PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.97 gramos, 1.19 milimoles). La mezcla de reacción se puso bajo una atmósfera de nitrógeno, y entonces se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente, y entonces se vertió en agua helada (600 mililitros). El precipitado se filtró y el sólido entonces se purificó mediante FCC (del 0 al 25 % de EtOAc/heptanos), para dar el 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indol. MS (ESI+) *m/z* 412.2 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

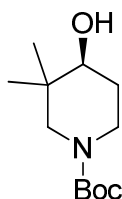
6-B-7-fluoro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indol



MS (ESI+) *m/z* 429.8 (M+H)⁺. Preparado como se describe para el Ejemplo de ref. 6-A a partir de 4-bromo-7-fluoro-1H-indol-3-carbaldehído el cual se preparó mediante el siguiente método. Se agregó POCl₃ (0.85 mililitros, 9.11 milimoles), a N,N-dimetil-formamida (DMF) (4.4 mililitros, 56.1 milimoles), la cual se había enfriado en un baño de hielo. Después de agitar durante 15 minutos se le agregó una solución de 4-bromo-7-fluoro-1H-indol (1.50 gramos, 7.01 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.5 mililitros), y la mezcla se calentó entonces a 35°C durante 1.25 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió en un baño de hielo y se trató con hielo y NaOH acuoso al 20 % en peso/peso a un pH 14 y se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de dejar enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con HCl a un pH de 7 y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron entonces bajo presión reducida, y el residuo se purificó con FCC para dar el 4-bromo-7-fluoro-1H-indol-3-carbaldehído.

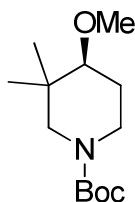
Ejemplo de ref. 7

7-A-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato de (S)-terbutilo.



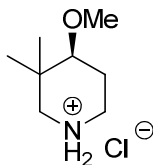
A una solución de 3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (10.0 gramos, 44.0 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (45 mililitros) a 0°C, se le agregó por goteo (–)-DIP-cloruro (50 a 65 % en peso en heptano, 48.9 mililitros, 79.0 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 4 días. La mezcla de reacción entonces se diluyó con Et₂O (250 mililitros), y se le agregó amina de dietanol (8.0 gramos), para dar una cantidad masiva de precipitado blanco. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla heterogénea entonces se filtró a través de un embudo de Buchner empacado con Celite®, y el filtrado resultante se concentró, para dar un residuo amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 25 al 70 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el 4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato de (S)-terbutilo. (90 % de exceso enantiomérico (ee)). El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis de éster de Mosher. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.79 - 3.94 (m, 1 H), 3.53 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.42 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1 H), 3.05 (ddd, J = 13.2, 9.8, 3.5 Hz, 1 H), 2.74 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 1.69 -1.80 (m, 2 H), 1.58 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 0.97 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H).

7-B. 4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato de (S)-terbutilo.



A una solución de 4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato de (S)-terbutilo (6.43 gramos, 28.0 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (100 mililitros) a 0°C, se le agregó NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2.24 gramos, 56.1 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Entonces, se le agregó MeI (3.16 mililitros, 50.5 milimoles) por goteo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0°C y se le agregó NH₄Cl acuoso saturado lentamente y se agitó durante 5 minutos. La solución se calentó a temperatura ambiente, y se diluyó con agua (250 mililitros), y se extrajo con Et₂O (200 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mililitros), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 5 al 30 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el 4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato de (S)-terbutilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.75 (br. s., 1 H), 3.41 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.09 (ddd, J = 13.3, 9.3, 3.7 Hz, 1 H), 2.86 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 1 H), 2.80 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 1.74 -1.85 (m, 1 H), 1.48 -1.59 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 0.94 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H).

7-C. Cloruro de (S)-4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-io.



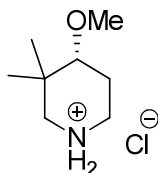
A un 4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato de (S)-terbutilo puro (5.87 gramos, 24.1 milimoles), se le agregó HCl 4.0 M en dioxano (24.1 mililitros, 96.0 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con heptanos (60 mililitros), y Et₂O (10 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente hasta que se produjo un sólido blanco. La mezcla heterogénea entonces se filtró y el sólido blanco se recolectó para proporcionar el cloruro de (S)-4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-io. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.58 (br. s., 1 H), 9.23 (br. s., 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.09 - 3.24 (m, 2 H), 3.05 (t, J = 10.0 Hz, 1 H), 2.97 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1 H), 2.76 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 2.04 -2.17 (m, 1 H), 1.84 -1.96 (m, 1 H), 1.19 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H).

La sal de ácido trifluoro-acético (TFA) correspondiente también se preparó con un método similar, utilizando ácido

trifluoro-acético (TFA) en dicloro-metano (DCM).

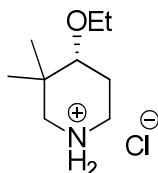
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

7-D. Cloruro de (R)-4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-io.



5 ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 9.62 (br. s., 1 H) 9.36 (br. s., 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.15 (d, $J = 8.84$ Hz, 1 H) 2.90 - 3.08 (m, 3 H) 2.65 - 2.77 (m, 1 H) 1.98 - 2.11 (m, 1 H) 1.81 - 1.93 (m, 1 H) 1.15 (s, 3 H) 1.04 (s, 3 H).

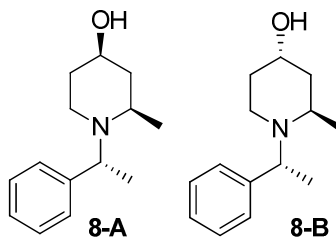
7-E. Cloruro de (R)-4-etoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-io.



10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.56 (br. s., 1 H) 9.14 (br. s., 1 H) 3.53 - 3.65 (m, 1 H) 3.30 - 3.40 (m, 1 H) 3.10 - 3.27 (m, 2 H) 3.06 (d, $J = 4.93$ Hz, 2 H) 2.75 (d, $J = 12.25$ Hz, 1 H) 2.01 - 2.16 (m, 1 H) 1.79 - 1.92 (m, 1 H) 1.20 (s, 3 H) 1.18 (t, $J = 5.40$ Hz, 3 H) 1.04 (s, 3 H).

Ejemplo de ref. 8

8-A. (2R,4R)-2-metil-1-((R)-1-fenil-etil)-piperidin-4-ol y 8-B. (2R,4S)-2-metil-1-((R)-1-fenil-etil)-piperidin-4-ol.



15 La preparación de (R)-2-metil-1-((R)-1-fenil-etil)-piperidin-4-ona y (S)-2-metil-1-((R)-1-fenil-etil)-piperidin-4-ona se hizo como se describe en la Publicación Internacional Número WO2004/94380. La mezcla de diaestereómeros se separó mediante FCC (del 0 al 15 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la (R)-2-metil-1-((R)-1-fenil-etil)-piperidin-4-ona como el primer diaestereómero de la elución. Datos analíticos para la (R)-2-metil-1-((R)-1-fenil-etil)-piperidin-4-ona: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.46 (d, $J = 7.07$ Hz, 2 H) 7.35 (t, $J = 7.45$ Hz, 2 H) 7.23 - 7.28 (m, 1 H) 4.02 (q, $J = 6.57$ Hz, 1 H) 3.39 (m, 1 H) 2.73 - 2.83 (m, 1 H) 2.61 - 2.72 (m, 2 H) 2.30 - 2.40 (m, 1 H) 2.16 - 2.30 (m, 2 H) 1.35 (d, $J = 6.82$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J = 6.57$ Hz, 3 H); $[\alpha]^{25}_D +46.28$ (c 1.0, MeOH).

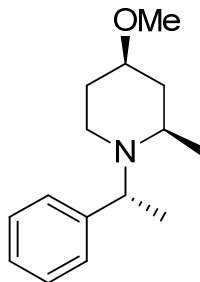
25 A una solución previamente enfriada (0°C) de (R)-2-metil-1-((R)-1-fenil-etil)-piperidin-4-ona, preparada como se describe anteriormente, (2.64 gramos, 12.1 milimoles) en EtOH (50 mililitros), se le agregó borohidruro de sodio (551 miligramos, 14.6 milimoles). Después de 2 horas, la reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio, y se dejó calentar a temperatura ambiente. Entonces se ajustó el pH a 9 mediante la adición de NaOH 4 N y entonces se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Los diaesterómeros 8-A y 8-B entonces se purificaron mediante FCC (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano) con 8-A que es el producto mayor y el primer diaestereómero de la elución seguido por 8-B como el producto de diaestereómero menor.

30 8-A : ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 4.34

(q, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.62 (tq, J = 10.5, 5.1 Hz, 1 H), 2.60 -2.72 (m, 1 H), 2.47 (dt, J = 11.8, 3.7 Hz, 1 H), 2.13 (td, J = 11.9, 2.3 Hz, 1 H), 2.00 (ddt, J = 11.9, 4.7, 2.5 Hz, 1 H), 1.74 -1.85 (m, 1 H), 1.36 -1.45 (m, 1 H), 1.30 -1.36 (m, 2 H), 1.23 -1.30 (m, 6 H); MS (ESI+) m/z 220.2 (M+H)⁺; $[\alpha]^{25}_D$ -51.66 (c 1.0, MeOH).

5 8-B : ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 3.99 (br. s., 1 H), 3.89 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 3.32 (sxt, J = 6.0 Hz, 1 H), 2.48 -2.58 (m, 1 H), 2.32 (ddd, J = 12.1, 8.5, 3.4 Hz, 1 H), 1.77 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 1.66 -1.74 (m, J = 12.6, 3.4, 3.4 Hz, 1 H), 1.47 (dtd, J = 12.3, 8.1, 3.8 Hz, 1 H), 1.29 -1.35 (m, 4 H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 220.2 (M+H)⁺.

8-C. (2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-1-((*R*)-1-fenil-etil)-piperidina.

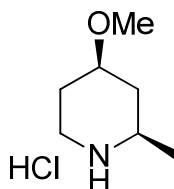


10 Se le agregó hidruro de sodio (710 miligramos, 17.7 milimoles; dispersión al 60 % en aceite mineral), a una solución de (2*R*,4*R*)-2-metil-1-((*R*)-1-fenil-etil)-piperidin-4-ol (1.95 gramos, 8.87 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (47 mililitros) a 0°C. Después de 15 minutos, se le agregó yodo-metano (666 microlitros, 10.7 milimoles), y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se le agregó agua lentamente a 0°C. La fase acuosa se extrajo con una mezcla 4:1 de EtOAc/n-heptano (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 veces), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (del 0 al 30 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 4.33 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.11 - 3.22 (m, 1 H), 2.59 -2.71 (m, 1 H), 2.49 (dt, J = 11.9, 3.8 Hz, 1 H), 1.99 -2.16 (m, 2 H), 1.85 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 1.33 -1.42 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 4 H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 234.2 (M+H)⁺; $[\alpha]^{25}_D$ -49.17 (c 1.0, MeOH).

15

20

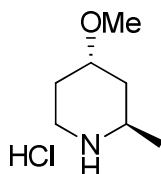
8-D. Clorhidrato de (+)(2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidina.



25 Se le agregaron paladio sobre carbón (5 %) (857 miligramos, 0.403 milimoles), y HCl (concentrado) (734 microlitros, 24.3 milimoles) a la (2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-1-((*R*)-1-fenil-etil)-piperidina (1.88 gramos, 8.05 milimoles) en metanol (MeOH) (80 mililitros). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó con una solución de dicloro-metano (DCM)/MeOH (4:1), y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.40 - 3.51 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 3.01 (td, J = 13.5, 2.7 Hz, 1 H), 2.19 -2.36 (m, 2 H), 1.48 (tdd, J = 13.7, 10.7, 4.5 Hz, 1 H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.25 -1.33 (m, 1 H); $[\alpha]^{25}_D$ +15.03 (c 1.0, MeOH).

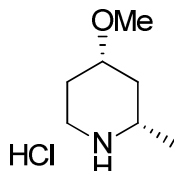
30 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

8-E. Clorhidrato de (2*R*,4*S*)-4-metoxi-2-metil-piperidina.



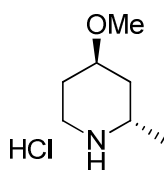
¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.66 (quinteto, J = 2.9 Hz, 1 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.16 - 3.23 (m, 2 H), 2.03 - 2.18 (m, 2 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H), 1.53 - 1.63 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

8-F. Clorhidrato de (2S,4S)-4-metoxi-2-metil-piperidina..



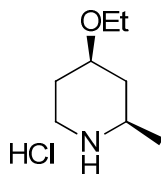
- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.88 (br. s., 1 H), 9.41 (br. s., 1 H), 3.54 (br. s., 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.38 (m oscurecido, 1 H) 3.21 (br. s., 1 H), 2.88 (br. s., 1 H), 2.21 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 1.91 (br. s., 1 H), 1.71 (br. s., 1 H), 1.61 (br. s., 3 H).

8-G. Clorhidrato de (2S,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidina.



- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.50 (br. s., 1 H), 9.17 (br. s., 1 H), 3.77 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.66 (br. s., 1 H), 3.48 - 3.61 (m, 1 H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (br. s., 1 H), 2.06 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 1.17 - 1.34 (m, 3 H).

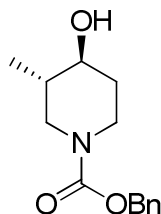
8-H. Clorhidrato de (2R,4R)-4-etoxi-2-metil-piperidina.



- 15 ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.18 (br. s., 1 H) 8.80 (br. s., 1 H) 3.46 (q, J = 6.99 Hz, 3 H) 3.19 - 3.30 (m, 1 H) 3.03 - 3.16 (m, 1 H) 2.75 - 2.90 (m, 1 H) 1.98 - 2.14 (m, 2 H) 1.40 - 1.55 (m, 1 H) 1.28 - 1.37 (m, 1 H) 1.25 (d, J = 6.57 Hz, 3 H) 1.09 (t, J = 6.95 Hz, 3 H).

Ejemplo de ref. 9

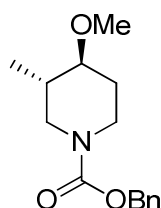
9-A. 4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-bencilo.



- 20 A una solución de pivalato de (3S,4S)-3-metil-piperidin-4-ilo [6.6 gramos, 33.1 milimoles (CAS# 863249-31-4; preparado, como se describe en la Publicación Internacional Número WO 2005077932)] en tetrahydrofurano (THF) (200 mililitros) a 0°C bajo una atmósfera de argón se le agregó LiAlH₄ (2.51 gramos, 66.2 milimoles) en 3 porciones. La mezcla de reacción entonces se dejó calentar a temperatura ambiente, y entonces se calentó a 55°C durante aproximadamente 14 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0°C, y se apagó por medio de adición por goteo lento de una mezcla 9:1 de tetrahydrofurano (THF)/H₂O (20 mililitros). Entonces se le agregó NaOH acuoso 2 N (7 mililitros), y la reacción se puso a temperatura ambiente. En seguida, se le agregaron agua (13.2 mililitros), y tetrahydrofurano (THF) (60 mililitros) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se le agregó Celite® (30 gramos), y la mezcla heterogénea se agitó durante 2 minutos, y entonces se filtró a través de un cojín de Celite®, lavando el cojín
- 25

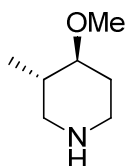
con MeOH al 10 %/THF (200 mililitros). El eluyente se concentró entonces para dar un semi-sólido el cual se disolvió en agua (165 mililitros). A la solución resultante se le agregó Na₂CO₃ acuoso 2N (99 mililitros, 198 milimoles), entonces CbzCl (9.42 mililitros, 66.0 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla se vertió entonces en dicloro-metano (DCM) y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con dicloro-metano (DCM) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (35 al 80 % {Et₂O(EtOH al 2 %)} /DCM) para proporcionar: 4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-bencilo. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3 H) 1.31 -1.53 (m, 2 H) 1.89 (dq, J = 12.8, 3.6 Hz, 1 H) 2.54 (br. s., 1 H) 2.73 - 3.02 (m, 1 H) 3.28 (td, J = 9.7, 4.3 Hz, 1 H) 3.89 - 4.20 (m, 2 H) 4.93 - 5.23 (m, 2 H) 7.19 - 7.47 (m, 5 H); MS (ESI+) *m/z* 250.1 (M+H)⁺.

9-B. 4-metoxi-3-metil-piperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-bencilo.



A una solución de 4-metoxi-3-metil-piperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-bencilo (4.45 gramos, 17.85 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (100 mililitros) a 0°C, se le agregó NaH (dispersión al 60 % en aceite, 1.285 gramos, 32.1 milimoles). La mezcla de reacción entonces se puso a temperatura ambiente durante 10 minutos, y entonces se volvió a enfriar hasta 0°C. Entonces se le agregó Mel (1.674 mililitros, 26.8 milimoles) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante aproximadamente 40 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se apagó con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con Et₂O. La mezcla se diluyó adicionalmente con agua, y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con Et₂O y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y entonces se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (Et₂O al 50 %/Heptano) para proporcionar: 4-metoxi-3-metil-piperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-bencilo. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3 H) 1.25 -1.40 (m, 1 H) 1.56 -1.68 (m, 1 H) 1.94 -2.05 (m, 1 H) 2.67 (br. s., 1 H) 2.87 (td, J = 8.8, 4.0 Hz, 1 H) 2.97 (ddd, J = 13.6, 10.8, 3.2 Hz, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.79 - 4.10 (m, 2 H) 4.96 - 5.18 (m, 2 H) 7.20 - 7.46 (m, 5 H); MS (ESI+) *m/z* 264.0 (M+H)⁺.

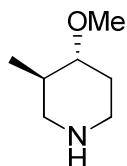
9-C. (3S,4S)-4-metoxi-3-metil-piperidina.



A una solución de 4-metoxi-3-metil-piperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-bencilo (4.0 gramos, 15.19 milimoles) en metanol (MeOH) (150 mililitros), bajo una atmósfera de argón se agregó Pd/C húmedo [(base seco al 5 %) (1.617 gramos, 0.759 milimoles)] La atmósfera se reemplazó con gas de hidrógeno por medio de un globo. La mezcla heterogénea se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y entonces se filtró a través de Celite®. La torta del filtro se lavó con dicloro-metano (DCM) (150 mililitros), seguido por MeOH al 20 %/DCM (150 mililitros). El eluyente se concentró para proporcionar la (3S,4S)-4-metoxi-3-metil-piperidina, la cual se utilizó sin la necesidad de mayor purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3 H) 1.20 (tdd, J = 12.2, 12.2, 10.5, 4.3 Hz, 1 H) 1.37 -1.55 (m, 1 H) 2.03 (ddt, J = 12.6, 4.2, 3.0, 3.0 Hz, 1 H) 2.21 (dd, J = 12.6, 10.6 Hz, 1 H) 2.53 (td, J = 12.4, 2.8 Hz, 1 H) 2.70 -2.81 (m, 1 H) 2.95 (ddd, J = 12.5, 4.3, 1.6 Hz, 1 H) 3.01 - 3.11 (m, 1 H) 3.31 (s, 3 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método similar.

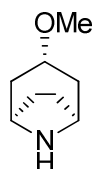
9-D. (3R,4R)-4-metoxi-3-metil-piperidina.



Se utilizaron los mismos procedimientos empleados para sintetizar la (3*S*,4*S*)-4-metoxi-3-metil-piperidina del Ejemplos 9-C; sin embargo, el material de partida utilizado fue el pivalato de (3*R*,4*R*)-3-metil-piperidin-4-ilo (CAS# 863249-35-8, preparado, como se describe en la Publicación Internacional Número WO 2005077932). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3 H) 1.22 (tdd, J = 12.3, 12.3, 10.4, 4.3 Hz, 1 H) 1.39 -1.55 (m, 1 H) 2.04 (dq, J = 12.4, 3.5 Hz, 1 H) 2.23 (dd, J = 12.6, 10.6 Hz, 1 H) 2.55 (td, J = 12.4, 2.8 Hz, 1 H) 2.75 (td, J = 9.7, 4.2 Hz, 1 H) 2.96 (ddd, J = 12.6, 4.2, 1.4 Hz, 1 H) 3.02 - 3.11 (m, 1 H) 3.31 (s, 3 H).

Ejemplo de ref. 10

(3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octano.



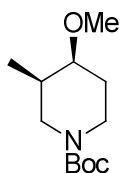
Una solución de nortropina (5 gramos, 39.3 milimoles), y Boc₂O (9.44 gramos, 43.2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se trituró con heptanos, para proporcionar 3-hidroxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-carboxilato de (3-*endo*)-terbutilo crudo como un sólido grisáceo. MS (ESI+) *m/z* 228.0 (M+H)⁺.

Se le agregó NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1.5 gramos, 38 milimoles), en porciones a una solución de 3-hidroxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-carboxilato de (3-*endo*)-terbutilo crudo (4.3 gramos, 19 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (43 mililitros) a 0°C. Después de 30 minutos se le agregó yoduro de metilo (4.8 gramos, 34.1 milimoles), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1.5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le agregó una solución acuosa saturada de NH₄Cl lentamente para apagar el exceso base. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (100 mililitros), y Et₂O (100 mililitros). Las capas se mezclaron y entonces se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con Et₂O (2 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron, para proporcionar el 3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-carboxilato de (3-*endo*)-terbutilo crudo. MS (ESI+) *m/z* 242.0 (M+H)⁺.

Una solución de 3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-carboxilato de (3-*endo*)-terbutilo (1.9 gramos, 8.0 milimoles en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), y ácido trifluoro-acético (TFA) (10 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío, para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de (3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octano. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.91 (s, 2 H) 3.46 (t, J = 2.78 Hz, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 2.10 (d, J = 7.33 Hz, 2 H) 2.00 (t, J = 3.03 Hz, 4 H) 1.84 -1.92 (m, 2 H).

Ejemplo de ref. 11

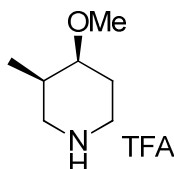
11-A. 4-metoxi-3-metil-piperidin-1-carboxilato de (*cis*)-terbutilo racémico.



A una solución de 4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-carboxilato de (*cis*)-terbutilo racémico (310 miligramos, 1.44 milimoles) (CAS# 955028-93-0; preparado, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 20070249589) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros) a 0°C, se le agregó NaH (dispersión al 60

5 % en aceite mineral, 75 miligramos, 1.87 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y se le agregó MeI (0.13 mililitros, 2.02 milimoles). Después de 2 horas, la reacción se apagó con NH₄Cl saturado acuoso. La fase acuosa se lavó tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar el 4-metoxi-3-metil-piperidin-1-carboxilato de (*cis*)-terbutilo racémico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.36 - 3.50 (m, 6 H), 3.34 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 1 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 1.78 -1.96 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

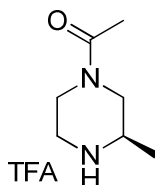
11-B. 2,2,2-trifluoro-acetato de (*cis*)-4-metoxi-3-metil-piperidina racémico.



10 Una solución de 4-metoxi-3-metil-piperidin-1-carboxilato de (*cis*)-terbutilo racémico (230 miligramos, 1.0 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros) con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.23 mililitros, 3.01 milimoles), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró entonces para dar el 2,2,2-trifluoro-acetato de (*cis*)-4-metoxi-3-metil-piperidina racémico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.27 (s, 3 H), 3.01 - 3.09 (m, 1 H), 2.93 - 3.00 (m, 1 H), 2.81 -2.93 (m, 1 H), 2.69 -2.77 (m, 1 H), 1.90 -2.08 (m, 2 H), 1.57 -1.67 (m, 1 H), 0.90 (d, J = 7.1 Hz, 3 H).

Ejemplo 12

2,2,2-trifluoro-acetato de (*R*)-1-(3-metil-piperazin-1-il)-etanona.



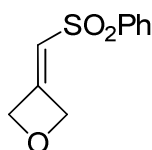
20 Una mezcla de 2-metil-piperazin-1-carboxilato de (*R*)-terbutilo (4.8 gramos, 23.97 milimoles), Ac₂O (3.39 mililitros, 36.0 milimoles), y piridina (3.88 mililitros, 47.9 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (30 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl diluido, salmuera y NaHCO₃ saturado, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo resultante se trató con NaOH 1N en éter, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se purificó mediante FCC (metanol del 0 al 10 % en dicloro-metano (DCM)), para dar el 4-acetil-2-metil-piperazin-1-carboxilato de (*R*)-terbutilo.

25 ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 4.14 - 4.46 (m, 2 H) 3.74 - 3.91 (m, 1 H) 3.46 - 3.72 (m, 1 H) 2.92 - 3.35 (m, 2 H) 2.56 -2.91 (m, 1 H) 2.05 (d, J = 16.67 Hz, 3 H) 1.44 (s, 9 H) 1.03 -1.18 (m, 3 H). MS (ESI+) *m/z* 243.2 (M+H)⁺.

Una mezcla de 4-acetil-2-metil-piperazin-1-carboxilato de (*R*)-terbutilo (1.34 gramos, 5.53 milimoles), y ácido trifluoro-acético (TFA) (10 mililitros, 130 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (30 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, entonces se concentró, se diluyó con dicloro-metano (DCM), y entonces se concentró de nuevo, lo que se repitió 3 veces. Se secó bajo un alto vacío a 80°C para dar el 2,2,2-trifluoro-acetato de (*R*)-1-(3-metil-piperazin-1-il)-etanona (1.95 gramos). MS (ESI+) *m/z* 143.0 (M+H)⁺.

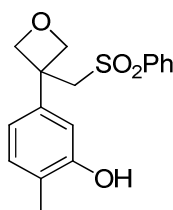
Ejemplo de ref. 13

13-A. 3-((Fenil-sulfonil)-metileno)-oxetano.



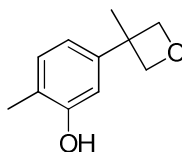
Una solución de BuLi (2.5 M en hexanos, 22.5 mililitros, 56.3 milimoles), se agregó durante 10 minutos a una solución de metil-fenil-sulfona (4.00 gramos, 25.6 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (70 mililitros) a 0°C. La solución fue de clara a verde ligero hasta una suspensión amarilla heterogénea. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C, y entonces se le agregó cloro-dietil-fosfonato (4.46 mililitros, 30.7 milimoles) por goteo, y la agitación se continuó durante 30 minutos, en cuyo punto, la solución se hizo color naranja claro. La mezcla de reacción entonces se enfrió a -78°C y se le agregó oxetan-3-ona (1.85 gramos, 25.6 milimoles), en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros). La mezcla de reacción se hizo en color café pálido/amarillo. Después de agitar durante otras 1.5 horas la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice. El filtrado se trituró con NH₄Cl sólido hasta alcanzar un pH de 7. La mezcla entonces se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 60 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el 3-((fenil-sulfonyl)-metileno)-oxetano. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7.86 - 7.99 (m, 2 H) 7.68 - 7.77 (m, 1 H) 7.57 - 7.68 (m, 2 H) 6.18 (t, J = 2.40 Hz, 1 H) 5.59 - 5.70 (m, 2 H) 5.30 (td, J = 3.41, 2.27 Hz, 2 H)

13-B. 2-metil-5-(3-((fenil-sulfonyl)-metil)-oxetan-3-il)-fenol.



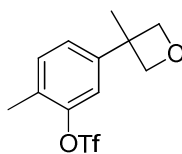
Una solución de KOH (1.5 M en agua, 14.2 mililitros, 21.3 milimoles), se agregó a una solución de [Rh(cod)Cl]₂ (0.525 gramos, 1.07 milimoles) en dioxano (60 mililitros). La solución amarilla resultante se agitó durante 1 minuto. Entonces, se le agregaron en orden ácido 3-hidroxi-4-metil-fenil-borónico (6.48 gramos, 42.6 milimoles), y una solución de 3-((fenil-sulfonyl)-metileno)-oxetano (4.48 gramos, 21.3 milimoles) en dioxano (40 mililitros). Después de 1 hora, una se le agregó solución de KOH (1.5 M en agua, 14.2 mililitros, 21.3 milimoles). Después de otros 10 minutos, se le agregó [Rh(cod)Cl]₂ (0.525 gramos, 1.07 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se dividió entre Et₂O y NH₄Cl acuoso. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 veces). (Durante las extracciones, algunos sólidos aparecieron en la capa orgánica, pero regresaron en la solución a través del tiempo). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo color naranja oscuro se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 30 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el 2-metil-5-(3-((fenil-sulfonyl)-metil)-oxetan-3-il)-fenol. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7.52 - 7.63 (m, 3 H) 7.41 (t, J = 7.71 Hz, 2 H) 6.99 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 6.57 (dd, J = 7.83, 1.77 Hz, 1 H) 6.50 (d, J = 2.02 Hz, 1 H) 4.99 (d, J = 6.57 Hz, 2 H) 4.91 (d, J = 6.57 Hz, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 2.20 (s, 3 H)

13-C. 2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenol.



Se agregó magnesio (granulado) (8.70 gramos, 358 milimoles), a una solución de 2-metil-5-(3-((fenil-sulfonyl)-metil)-oxetan-3-il)-fenol crudo (7.6 gramos, 23.9 milimoles) en metanol (MeOH) (100 mililitros). La mezcla resultante se agitó durante 2 minutos en un baño de ultrasonido. El matraz entonces se ajustó con un condensador. Se continuó la agitación durante 3 horas, en cuyo punto, la mezcla de reacción se hizo nebulosa y en color grisáceo. La reacción se hizo exotérmica, lo cual, causó que el solvente llegara al reflujo. Se le agregó un baño de agua a la mezcla de reacción de baja temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó luego durante la noche y se hizo heterogénea y en un color anaranjado pálido. Se agregó Et₂O (525 mililitros), seguido por Na₂SO₄·10H₂O (85 gramos). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y entonces se le agregó Celite®. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional y se filtró a través de un embudo de Buchner empacado con Celite®. La torta se lavó con EtOAc (2 veces), y metanol (MeOH) (1 vez). El filtrado amarillo ligero se concentró, y el residuo se trituró con CHCl₃ (220 mililitros), y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el 2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenol. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7.14 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 6.73 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 6.69 (d, J = 1.77 Hz, 1 H) 4.92 (d, J = 5.31 Hz, 2 H) 4.61 (d, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 1.72 (s, 3 H)

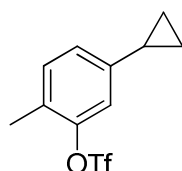
13-D. 2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil-trifluoro-metan-sulfonato.



Se agregó Tf_2O (3.07 mililitros, 18.2 milimoles) por goteo a una solución de 2-metil-5-(3-metioxetan-3-il)-fenol (2.70 gramos, 15.2 milimoles), y piridina (1.71 mililitros, 21.2 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (25 mililitros) a 0°C . La mezcla color rojo/naranja se agitó a 0°C durante 1.5 horas, entonces se dividió entre dicloro-metano (DCM) y agua. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 40 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el 2-metil-5-(3-metioxetan-3-il)-fenil-trifluoro-metan-sulfonato. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.38 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H) 7.26 (dd, $J = 7.96, 1.89$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J = 1.77$ Hz, 1 H) 4.89 (d, $J = 5.56$ Hz, 2 H) 4.66 (d, $J = 5.81$ Hz, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 1.75 (s, 3 H).

Ejemplo de ref. 14

5-ciclopropil-2-metil-fenil-trifluoro-metan-sulfonato.

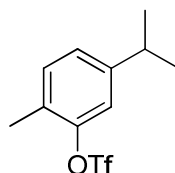


Una solución de 5-bromo-2-metil-fenol (2.00 gramos, 10.7 milimoles), ciclopropil-trifluoro-borato de potasio (2.85 gramos, 19.2 milimoles), bis-(diterbutil-(4-dimetil-amino-fenil)-fosfina)-dicloro-paladio(II) (0.379 gramos, 0.535 milimoles), y K_3PO_4 (5.67 gramos, 26.7 milimoles) en tolueno (40 mililitros), y agua (10 mililitros) se dejó agitándose a 100°C durante 17 horas bajo nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante ^1H RMN. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con HCl acuoso 1M (100 mililitros), salmuera y EtOAc. Los productos se extrajeron dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron para dar el crudo como un aceite rojo (1.73 gramos). El producto crudo se utilizó sin mayor purificación.

A una solución del producto crudo (1.73 gramos), y piridina (1.21 mililitros, 15.0 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (15 mililitros), se le agregó Tf_2O (2.17 mililitros, 12.8 milimoles), a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se dejó agitándose durante 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC (25 % de EtOAc/heptano). La mezcla se diluyó con salmuera y dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 40 gramos de gel de sílice (con pre-columna de 15 gramos de gel de sílice; eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 85:15), para dar el 5-ciclopropil-2-metil-fenil-trifluoro-metan-sulfonato. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.16 (d, $J = 7.87$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J = 1.64, 7.87$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 1.64$ Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.85 – 1.92 (m, 1 H), 0.97 – 1.01 (m, 2 H), 0.65 – 0.69 (m, 2 H).

Ejemplo de ref. 15

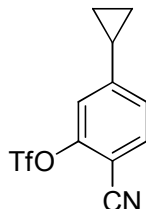
15-A. 5-isopropil-2-metil-fenil-trifluoro-metan-sulfonato.



A una solución de carvacrol (5.0 gramos, 33.3 milimoles), y piridina (20 mililitros) en dicloro-metano (DCM) (40 mililitros), se le agregó Tf_2O (8.44 mililitros, 33.3 milimoles) a 0°C bajo nitrógeno. La solución se agitó durante 0.5 horas a esa temperatura y entonces 0.5 horas a temperatura ambiente. En este punto la reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) (250 mililitros), y HCl 1M (250 mililitros). Las capas se mezclaron y entonces se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con dicloro-metano (DCM) (250 mililitros), y las capas orgánicas combinadas se secaron entonces (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo entonces se purificó mediante FCC (del 10 al 30 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.19 - 7.24 (m, 1 H)

7.12 - 7.17 (m, 1 H) 7.08 (d, $J = 1.52$ Hz, 1 H) 2.92 (septeto, $J = 6.91$ Hz, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 1.25 (d, $J = 6.82$ Hz, 6 H).

15-B. 2-ciano-5-ciclopropil-fenil-trifluoro-metan-sulfonato

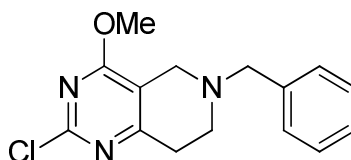


5 Paso 1: Una solución de 4-bromo-2-hidroxi-benzonitrilo (1 gramo, 5.05 milimoles), ciclopropil-trifluoro-borato de potasio (1.495 gramos, 10.10 milimoles), K_3PO_4 (5.05 mililitros, 15.15 milimoles), y $PdCl_2(Phos)_2$ (0.358 gramos, 0.505 milimoles) en tolueno (25 mililitros) se dejó agitando a $100^\circ C$ bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc/ NH_4Cl (acuoso), y se filtró a través de un cojín de Celite. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por medio de FCC (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el 4-ciclopropil-2-hidroxi-benzonitrilo, 1H RMN (400 MHz, CH_2Cl_2) δ 12.17 (br. s., 1H), 7.23 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 6.51 - 6.58 (m, 2H), 1.82 (tt, $J = 5.02$, 8.37 Hz, 1H), 0.94 - 1.00 (m, 2H), 0.68 - 0.73 (m, 2H).

Paso 2: El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclopropil-2-hidroxi-benzonitrilo de una manera similar al Ejemplo 15-A. 1H RMN (400 MHz, CD_3Cl) δ ppm 7.63 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 1.52$, 8.08 Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 2.01 (tt, $J = 4.93$, 8.34 Hz, 1H), 1.19 - 1.26 (m, 2H), 0.82 - 0.88 (m, 2H).

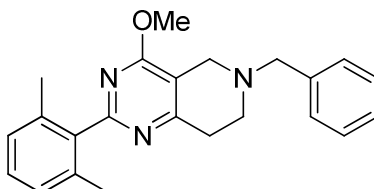
15 Ejemplo 16

16-A. 6-bencil-2-cloro-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina.



20 A una solución de 6-bencil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina (6.38 gramos, 21.69 milimoles) en metanol (MeOH) anhidro (100 mililitros), se le agregó metóxido de sodio 4.67 N (5.57 mililitros, 26 milimoles) lentamente a $0^\circ C$. La mezcla de reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 15 minutos, entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (DCM), y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para dar la 6-bencil-2-cloro-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina, la cual se utilizó sin la necesidad de purificación. 1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.31 - 7.40 (m, 4 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.72 (br. s., 2 H), 3.43 (br. s., 2 H), 2.84 (d, $J = 4.5$ Hz, 2 H), 2.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H). MS (ESI+) m/z 290.4 ($M+H$) $^+$.

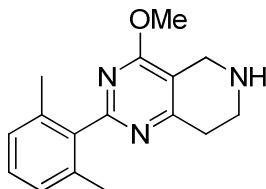
16-B. 6-bencil-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina.



30 A una suspensión de 6-bencil-2-cloro-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina (6.52 gramos, 22.5 milimoles), y ácido 2,6-dimetil-fenil-borónico (3.90 gramos, 26.0 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano (175 mililitros), se le agregaron Na_2CO_3 acuoso 2 M (35.2 mililitros, 70.5 milimoles), y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (0.751 gramos, 0.651 milimoles). La reacción se inundó con nitrógeno, entonces se calentó a $100^\circ C$ durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, entonces se le agregaron acetato de etilo y salmuera. La capa acuosa se extrajo mediante acetato de etilo dos veces. Las capas combinadas de acetato de etilo se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó por medio de FCC de gel de sílice (del 0 al

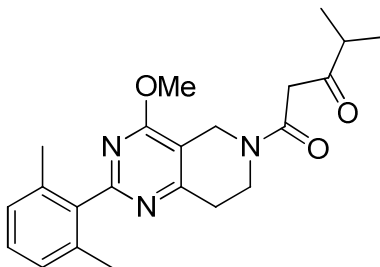
40 % de EtOAc/heptano), para dar la 6-bencil-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.23 - 7.46 (m, 5 H), 7.12 - 7.21 (m, 1 H), 7.04 - 7.10 (m, 1 H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.94 (d, $J = 10.1$ Hz, 3 H), 3.73 (d, $J = 16.4$ Hz, 2 H), 3.36 - 3.56 (m, 2 H), 2.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 2.84 (br. s., 2 H), 2.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H). MS (ESI+) m/z 360.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 5 16-C. 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina.



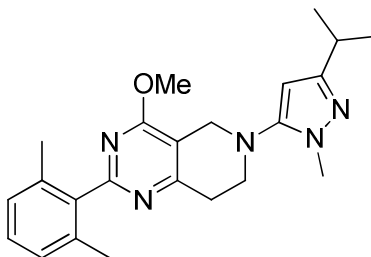
- A una solución de 6-bencil-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina (7.08 gramos, 19.70 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), y H_2O (12.50 mililitros), se le agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2$ húmedo al 20 % (base secó al 50 %, 2.77 gramos, 1.970 milimoles), seguida por ácido acético (2.26 mililitros, 39.4 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos, entonces se calentó a 40°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un cojín de Celite®, el cual se lavó con metanol. El solvente orgánico en el filtrado se removió bajo presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó en 200 mililitros de dicloro-metano (DCM), y se neutralizó mediante NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla se extrajo dos veces mediante dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y concentración, el residuo resultante se purificó por medio de FCC de gel de sílice (Metanol/DCM=0 hasta 10 %), para proporcionar la 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 7.05 - 7.11 (m, 2 H), 5.75 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.72 (s, 2 H), 3.01 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.68 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 2.03 (s, 6 H). MS (ESI+) m/z 270.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 20 16-D. 1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-4-metoxi-7,8-dihidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-pentano-1,3-diona.



- Una mezcla de 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina (4.8 gramos, 17.82 milimoles), 4-metil-3-oxopentanoato de metilo (5.14 gramos, 35.6 milimoles), y DMAP (0.327 gramos, 2.67 milimoles) se disolvió en tolueno (70 mililitros). La mezcla igualmente se dividió en cuatro frascos de microondas de 20 mililitros. Cada frasco se calentó a 150°C durante 30 minutos por medio de irradiación con microondas. Las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron directamente. El residuo resultante se purificó por medio de FCC de gel de sílice (del 0 al 80 % de EtOAc/heptano), para dar la 1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-4-metoxi-7,8-dihidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-pentano-1,3-diona. MS (ESI+) m/z 382.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

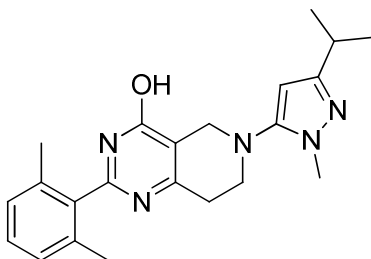
- 16-E. 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina.



- A una solución de 1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-4-metoxi-7,8-dihidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-pentano-1,3-diona (5.92 gramos, 15.52 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (80 mililitros), se le agregó piridina (5 mililitros). La

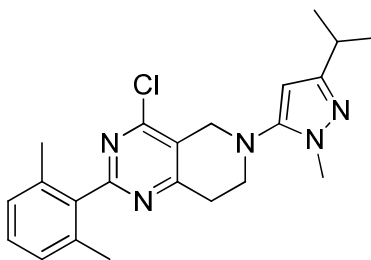
solución resultante igualmente se dividió en cuatro frascos de microondas de 20 mililitros. A cada frasco de microondas se le agregó hidrazina de metilo (0.312 mililitros, 5.81 milimoles), y 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (Reactivo de Lawesson) (1.88 gramos, 4.66 milimoles). Los frascos se taparon inmediatamente y se calentaron a 125°C durante 10 minutos por medio de irradiación con microondas. La reacción
 5 frascos se enfriaron hasta la temperatura ambiente y las mezclas de reacción se combinaron y se diluyeron con salmuera. La mezcla se extrajo con dicloro-metano (DCM) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo resultante se purificó por medio de FCC de gel de sílice ((metanol al 1 % en EtOAc):n-heptano=0 hasta 100 %), para proporcionar la 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.05 - 7.12 (m, 2 H), 5.77 (s, 1 H), 4.00 - 4.04 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.05 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.87 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1 H), 2.12 (s, 6 H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 6 H). MS (ESI+) *m/z* 392.4 (M+H)⁺.

16-F. 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol.



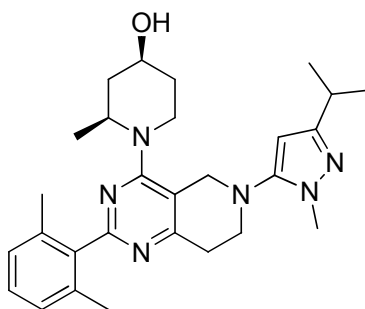
A una solución de 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (3.3 gramos, 8.51 milimoles) en EtOH (30 mililitros) en un tubo sellado de 150 mililitros se le agregó clorhidrato concentrado (21 mililitros). El tubo se selló, se agitó, y se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua congelada. Se le agregó NaHCO₃ sólido para neutralizar la mezcla. La mezcla se extrajo mediante dicloro-metano (DCM) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo resultante se purificó por medio de FCC de gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para dar el 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 9.95 (br. s., 1 H), 7.21 - 7.36 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 5.76 (s, 1 H), 3.87 (s, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.22 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.77 - 2.97 (m, 3 H), 2.22 (s, 6 H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 6 H). MS (ESI+) *m/z* 378.3 (M+H)⁺.

16-G. 4-cloro-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



A una solución de 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol (2.38 gramos, 6.3 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (50 mililitros) a 0°C, se agregó cloruro (1-cloro-etiliden)-dimetil-amonio (Reactivo Vilsmeier) (2.421 gramos, 18.91 milimoles). La reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos, entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le agregó NaHCO₃ acuoso saturado para apagar la reacción. La mezcla se extrajo con dicloro-metano (DCM) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo resultante se purificó por medio de FCC de gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para dar la 4-cloro-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.80 (s, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.32 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.16 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.88 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1 H), 2.11 (s, 6 H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6 H). MS (ESI+) *m/z* 396.3 (M+H)⁺.

16-H. (±)-1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperidin-4-ol.

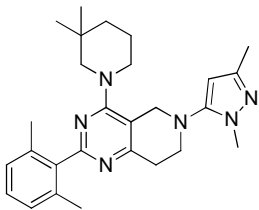
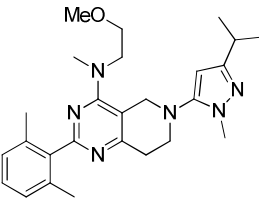
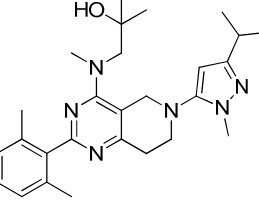
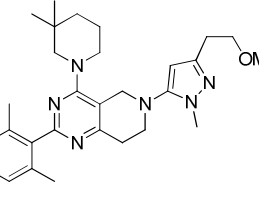
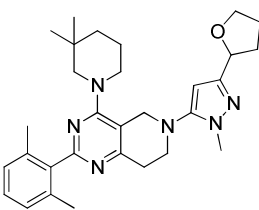


5 A una solución de 4-cloro-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-
 pirimidina (40 miligramos, 0.101 milimoles) en *N,N*-dimetil-acetamida (1.5 mililitros), se le agregó di-isopropil-etil-
 amina (DIPEA) (0.141 mililitros, 0.808 milimoles), y clorhidrato *cis*-2-metil-piperidin-4-ol racémico, (CAS# 344329-35-
 7, 30.6 miligramos, 0.202 milimoles). La reacción se calentó a 125°C durante 42 horas. Después de enfriarse, la
 mezcla se purificó directamente por medio de HPLC ((hidróxido de amonio al 0.1 % en acetonitrilo/35 % a 100 % de
 agua), para dar 26 miligramos del producto. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7.14 - 7.24 (m, 1 H), 7.04 - 7.12 (m, 2
 H), 5.70 (s, 1 H), 4.15 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 3.94 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 3.78 - 3.91 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.57 - 3.67
 10 (m, 1 H), 3.27 - 3.39 (m, 2 H), 3.19 - 3.27 (m, 1 H), 3.02 - 3.12 (m, 2 H), 2.96 (ddd, J = 12.8, 9.3, 3.2 Hz, 1 H), 2.86
 (ddd, J = 13.8, 7.1, 6.9 Hz, 1 H), 2.09 (s, 6 H), 1.87 - 2.02 (m, 2 H), 1.82 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 1.56 - 1.71 (m, 1 H), 1.49
 (dt, J = 12.9, 8.3 Hz, 1 H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 475.4 (M+H)⁺.

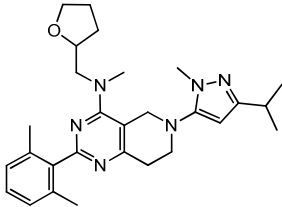
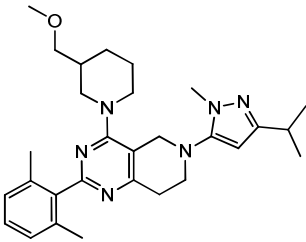
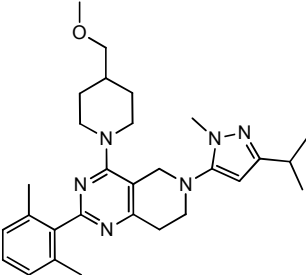
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

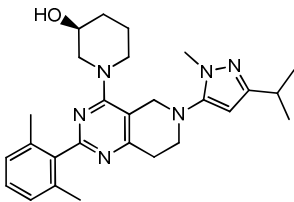
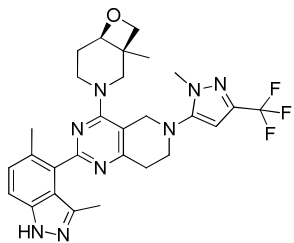
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
16-I		2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(3-isopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidina. Sal de HCl ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 5.76 (s, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 3.73 (br. s., 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.31 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.01 (br. s., 2 H), 2.77 (septeto, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.17 (s, 6 H), 1.68 (br. s., 2 H), 1.48 (br. s., 2 H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 0.89 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 473.2 (M+H) ⁺ .
16-J		(<i>S</i>)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidina. Sal de ácido trifluoro-acético ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 5.78 (s, 1 H), 4.26 (d, J = 14.1 Hz, 2 H), 3.96 (d, J = 14.9 Hz, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.29 - 3.43 (m, 3 H), 3.18 - 3.29 (m, 1 H), 2.91 - 3.13 (m, 3 H), 2.72 - 2.82 (m, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 1.67 - 1.82 (m, 3 H), 1.55 - 1.67 (m, 2 H), 1.50 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1 H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 459.5 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
16-K		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. Sal de ácido trifluoro-acético ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 5.83 (s, 1 H), 4.19 - 4.43 (m, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.14 - 3.33 (m, 4 H), 3.02 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 2.73 - 2.83 (m, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 1.70 - 1.83 (m, 4 H), 1.18 - 1.24 (m, 1 H), 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 0.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 459.5 (M+H) $^+$.
16-L		(±)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. Sal de ácido trifluoro-acético ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 5.80 (s, 1 H), 4.05 - 4.25 (m, 2 H), 3.64 - 3.84 (m, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 3.40 - 3.49 (m, 1 H), 3.22 - 3.37 (m, 5 H), 3.03 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.72 - 2.84 (m, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 1.99 - 2.11 (m, 1 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H), 1.63 - 1.77 (m, 1 H), 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 489.5 (M+H) $^+$.
16-M		1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperidin-4-ol racémico. Sal de ácido trifluoro-acético ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 4.05 - 4.22 (m, 2 H), 3.75 - 3.98 (m, 3 H), 3.63 - 3.75 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.48 (dd, $J = 12.6, 9.9$ Hz, 1 H), 3.21 - 3.38 (m, 2 H), 3.01 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.77 (quinteto, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 1.79 - 1.92 (m, 1 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 475.5 (M+H) $^+$.
16-N		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-metoxi-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. Sal de ácido trifluoro-acético ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 5.92 (s, 1 H), 4.59 - 5.13 (m, 2 H), 4.36 - 4.59 (m, 1 H), 4.26 - 4.36 (m, 1 H), 4.18 (br. s., 2 H), 3.88 - 4.13 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.18 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 2.95 (t, $J = 4.3$ Hz, 2 H), 2.78 (quinteto, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.17 (s, 6 H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 447.5 (M+H) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
16-O		6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. Sal de ácido trifluoro-acético ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 4.05 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.73 (app. t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.40 (br. s., 4 H), 2.33 (s, 3 H), 2.22 (s, 6 H), 1.73 -1.81 (m, 2 H), 1.52 -1.58 (m, 2 H), 0.94 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 445.3 (M+H) ⁺ .
16-P		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-amina. Sal de HCl ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.40 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.88 (br. s., 1 H), 4.35 (br. s., 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.56 - 3.63 (m, 2 H), 3.38 - 3.45 (m, 3 H), 3.31 (br. s., 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.04 (br. s., 2 H), 2.81 (septeto, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 449.2 (M+H) ⁺ .
16-Q		1-((2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(metil-amino)-2-metil-propan-2-ol. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.12 - 7.19 (m, 1 H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.55 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.15 (br. s, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.28 - 3.33 (m, 2 H), 2.84 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.74 (septeto, J = 7.1 Hz, 1 H), 2.02 (s, 6 H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.02 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 463.2 (M+H) ⁺ .
16-R		2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(3-(2-metoxi-etil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.17 (m, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.73 (s, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.51 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.22 - 3.32 (m, 7 H), 3.04 (s, 2 H), 2.93 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.66 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.04 (s, 6 H), 1.58 -1.68 (m, 2 H), 1.39 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 0.91 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 489.3 (M+H) ⁺ .
16-S		2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(1-metil-3-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.17 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.80 (s, 1 H), 4.63 - 4.68 (m, 1 H), 4.02 (br. s, 2 H), 3.76 - 3.84 (m, 1 H), 3.66 - 3.74 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.24 - 3.32 (m, 4 H), 3.05 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 2.92 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.06 - 2.15 (m, 1 H), 2.04 (s, 6 H), 1.84 -1.96 (m, 3 H), 1.58 -1.67 (m, 2 H), 1.37 - 1.41 (m, 2 H), 0.90 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 501.3 (M+H) ⁺ .

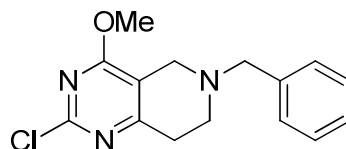
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
16-T		<i>N</i> -ciclopentil-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> -metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidin-4-amina. Sal de ácido trifluoroacético ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.41 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 4.88 (br. s., 1 H), 4.25 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 3.29 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2 H), 3.18 (s, 2 H), 2.94 - 3.08 (m, 2 H), 2.72 - 2.84 (m, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 1.79 - 1.93 (m, 1 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 1.62 - 1.79 (m, 4 H), 1.46 - 1.62 (m, 2 H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 459.5 (M+H) ⁺ .
16-U		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidina. Sal de ácido trifluoroacético ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.40 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 5.78 (s, 1 H), 4.70 (br. s., 1 H), 3.87 - 4.37 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.36 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 6.1, 5.9 Hz, 2 H), 3.15 - 3.29 (m, 1 H), 2.91 - 3.15 (m, 3 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 1.65 - 1.84 (m, 3 H), 1.54 - 1.65 (m, 2 H), 1.42 - 1.54 (m, 1 H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 459.4 (M+H) ⁺ .
16-V		1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidin-4-il)-piperidin-3-ol racémico. Sal de ácido trifluoroacético ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.40 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 5.81 (s, 1 H), 4.27 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1 H), 4.01 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1 H), 3.79 - 3.98 (m, 2 H), 3.73 (br. s., 1 H), 3.66 (br. s., 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.49 (br. s., 1 H), 3.18 - 3.39 (m, 2 H), 3.03 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2 H), 2.71 - 2.84 (m, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 1.85 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2 H), 1.41 - 1.65 (m, 2 H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 461.4 (M+H) ⁺ .
16-W		(<i>R</i>)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidina. Sal de ácido trifluoroacético ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.41 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2 H), 5.88 (s, 1 H), 4.52 (br. s., 1 H), 4.20 - 4.44 (m, 2 H), 3.89 - 4.18 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.22 - 3.36 (m, 1 H), 2.87 - 3.21 (m, 2 H), 2.73 - 2.87 (m, 1 H), 2.19 (s, 6 H), 1.78 - 2.13 (m, 4 H), 1.62 (br. s., 1 H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3 H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 445.4 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
16-X		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -((tetrahidrofuran-2-il)-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidin-4-amina. Sal de ácido trifluoro-acético ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.76 (s, 1 H), 4.32 - 4.45 (m, 1 H), 4.23 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 4.10 - 4.20 (m, 1 H), 3.73 - 3.86 (m, 2 H), 3.63 - 3.73 (m, 1 H), 3.55 - 3.63 (m, 4 H), 3.41 (s, 3 H), 3.26 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.99 (t, J = 4.9 Hz, 2 H), 2.69 - 2.83 (m, 1 H), 2.16 (s, 6 H), 1.87 - 2.01 (m, 1 H), 1.68 - 1.87 (m, 2 H), 1.43 - 1.60 (m, 1 H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 475.5 (M+H) ⁺ .
16-Y		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(metoxi-metil)-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidina racémica. Sal de ácido trifluoro-acético ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.80 (s, 1 H), 4.25 (br. s., 2 H), 4.19 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 4.02 - 4.10 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.22 - 3.39 (m, 4 H), 3.16 - 3.22 (m, 4 H), 3.09 - 3.16 (m, 1 H), 2.93 - 3.08 (m, 2 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 2.19 (s, 6 H), 1.89 - 2.06 (m, 1 H), 1.71 - 1.86 (m, 2 H), 1.47 - 1.65 (m, 1 H), 1.28 - 1.44 (m, 1 H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 489.4 (M+H) ⁺ .
16-Z		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(4-(metoxi-metil)-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidina. Sal de ácido trifluoro-acético ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 5.82 (s, 1 H), 4.33 (d, J = 13.6 Hz, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.24 - 3.34 (m, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 3.20 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.02 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.77 (quinteto, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.17 (s, 6 H), 1.86 - 2.02 (m, 1 H), 1.81 (d, J = 14.1 Hz, 2 H), 1.19 - 1.34 (m, 2 H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 489.5 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
16-AA		(S)-1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperidin-3-ol. Sal de ácido trifluoro-acético ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.80 (s, 1 H), 4.27 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.93 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 3.78 - 3.90 (m, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 1 H), 3.62 - 3.70 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.42 - 3.55 (m, 1 H), 3.18 - 3.38 (m, 2 H), 2.97 - 3.08 (m, 2 H), 2.73 - 2.81 (m, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 1.85 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 1.42 - 1.63 (m, 2 H), 1.16 (d, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 461.5 (M+H) ⁺ .
16-AB LLN036		(<i>cis</i>)-3-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(1-metil-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 9.78 (br. s, 1H), 7.27 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.57 (t, J = 3.03 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.81 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.06 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 14.70 Hz, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (d, J = 13.64 Hz, 1H), 3.43 (td, J = 4.36, 11.24 Hz, 1H), 3.24 - 3.37 (m, 2H), 3.20 (d, J = 13.64 Hz, 1H), 2.92 - 3.09 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.88 - 1.97 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 553.3 (M+H) ⁺ .

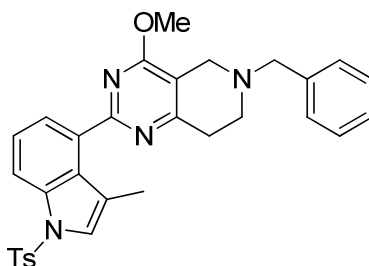
Ejemplo 17

17-A. 6-bencil-2-cloro-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



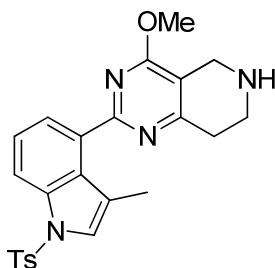
- 5 A una solución de 6-bencil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (CAS# 778574-06-4 2.0 gramos, 6.80 milimoles) en metanol (MeOH) (70 mililitros) a 0°C, se le agregó metóxido de sodio al 25 % en metanol (MeOH) (1.9 mililitros, 8.2 milimoles), para dar una suspensión. Después de 15 minutos, la reacción se hizo una solución homogénea, en cuyo tiempo, se le agregó una alícuota adicional de metóxido de sodio al 25 % en metanol (MeOH) (0.25 mililitros, 1.1 milimoles), y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción entonces se diluyó con agua y dietil-éter y las capas resultantes se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El aceite amarillo resultante se utilizó sin mayor purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 2.71 - 2.91 (m, 4 H) 3.43 (m, 2 H) 3.72 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 7.24 - 7.42 (m, 5 H). MS (ESI+) *m/z* 290.2 (M+H)⁺.
- 10

17-B. 6-bencil-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



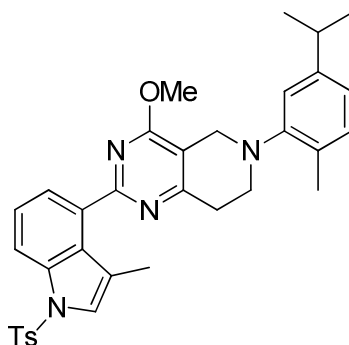
A una solución de 6-bencil-2-cloro-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (1.0 gramo, 3.45 milimoles) en DME (10.0 mililitros) en un frasco de reacción para microondas de 20 mililitros se le agregó 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indol (1.57 gramos, 3.80 milimoles). Entonces se le agregó Na₂CO₃ acuoso 2 M (5.6 mililitros, 11.22 milimoles). La mezcla de reacción se desgasificó por medio de una serie de ciclos de 3 argón/vacío, y entonces se puso bajo una atmósfera de argón. Entonces se le agregó Pd(Ph₃P)₄ (0.399 gramos, 0.345 milimoles), y el frasco se selló y se calentó por medio de irradiación con microondas a 140°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con Et₂O y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (acetato de etilo del 27 al 48 %/heptanos), para proporcionar 6-bencil-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina como un sólido blanco. MS (ESI+) *m/z* 539.3 (M+H)⁺.

17-C. 4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina



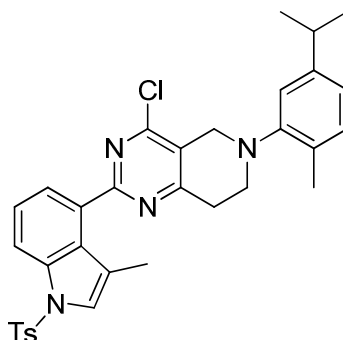
A una solución de 6-bencil-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (1.1 gramos, 2.0 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), se le agregaron agua (3.75 mililitros), y ácido acético (0.34 mililitros, 5.9 milimoles), entonces se le agregó Pd(OH)₂ al 20 % molar/carbono (humedad 50 %) (0.86 gramos, 0.61 milimoles). La mezcla de reacción se puso bajo una atmósfera de gas de hidrógeno por medio de globo. Después de 1.5 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla entonces se filtró a través de un cojín de Celite®. El eluyente entonces se diluyó además con acetato de etilo y salmuera y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (del 0 al 20 % de MeOH/DCM), para proporcionar la 4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.91 (d, J = 1.0 Hz, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.68 (t, J = 5.6 Hz, 2 H) 3.00 (t, J = 5.7 Hz, 2 H) 3.72 (s, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 7.30 - 7.48 (m, 4 H) 7.65 (d, J = 1.0 Hz, 1 H) 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 8.04 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 449.2 (M+H)⁺.

17-D. 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



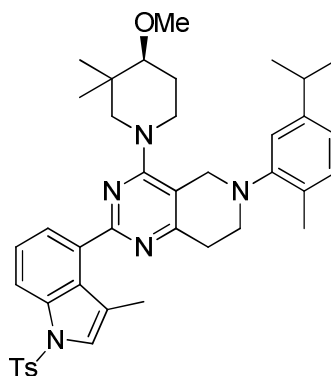
A una solución de 4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (1.32 gramos, 2.94 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (11 mililitros) en un frasco de microondas de 20 mililitros se le agregó 5-isopropil-2-metil-fenil-trifluoro-metan-sulfonato, preparado, como se describe en el Ejemplo de ref. 15 (1.25 gramos, 4.41 milimoles). Entonces se le agregó carbonato de cesio (2.4 gramos, 7.36 milimoles), seguido por X-Fos (CAS# 564483-18-7, 0.28 gramos, 0.59 milimoles). La mezcla de reacción se desgasificó por medio de varios ciclos de vacío/nitrógeno, y entonces se le agregó Pd(OAc)₂ (53 miligramos, 0.235 milimoles). El frasco se selló y se calentó por medio de irradiación con microondas a 120°C durante 90 minutos. La reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 50 %/heptanos) para proporcionar: 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 581.2 (M+H)⁺.

17-E. 4-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Se agregó etanol (4 mililitros) a la 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (0.92 gramos, 1.58 milimoles), y entonces se le agregó HCl acuoso 12 N (2 mililitros, 24 milimoles), y la mezcla se calentó a 68°C durante aproximadamente 15 horas. La reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se neutralizó por medio de la adición lenta de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas resultantes se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se disolvió entonces en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), y se enfrió a 0°C y se le agregó cloruro de amonio de N-cloro-metilen-N,N-dimetilo (Reactivo Vilsmeier) (0.41 gramos, 3.21 milimoles). La reacción se colocó entonces a temperatura ambiente durante 25 minutos. La reacción entonces se diluyó con dicloro-metano (DCM) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas resultantes se separaron, y la capa acuosa se extrajo en una vez adicional con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 45 %/heptanos), para proporcionar 4-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 585.2 (M+H)⁺.

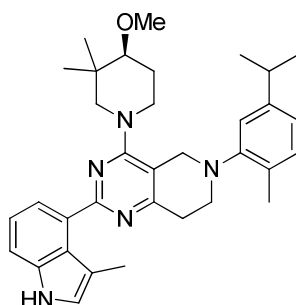
17-F. (S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Se agregó isopropanol (2 mililitros) a un frasco de microondas que contenía una mezcla de 4-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (150 miligramos, 0.256 milimoles), y la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) de (S)-4-metoxi-3,3-dimetil-piperidina (120 miligramos, 0.461 milimoles). Entonces se le agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.32 mililitros, 1.8 milimoles), y el frasco se selló y

se calentó por medio de irradiación con microondas a 125°C durante 3.5 horas. La reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 60 %/heptanos) para proporcionar: (S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 692.5 (M+H)⁺.

17-G. (S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



A una solución de la (S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (135 miligramos, 0.195 milimoles) en metanol (MeOH) (2 mililitros), en un frasco de microondas se le agregó KOH (100 miligramos, 1.75 milimoles), seguido por hidróxido de amonio al 28 % en agua (1 mililitro, 7.25 milimoles). El frasco se selló y se calentó por medio de irradiación con microondas a 80°C durante 75 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con diclorometano (DCM) y salmuera. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con diclorometano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 70 %/heptanos), para proporcionar la (S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 (s, 3 H) 0.98 (s, 3 H) 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.51 - 1.62 (m, 1 H) 1.91 - 1.99 (m, 1 H) 2.01 (s, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 2.78 - 2.88 (m, 2 H) 2.91 - 3.08 (m, 4 H) 3.29 (s, 3 H) 3.31 - 3.41 (m, 3 H) 3.60 - 3.71 (m, 1 H) 4.07 (s, 2 H) 6.86 (d, J = 7.3 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 3 H) 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 1 H) 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 10.89 (br. s., 1 H); MS (ESI+) *m/z* 538.4 (M+H)⁺.

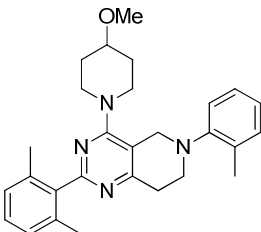
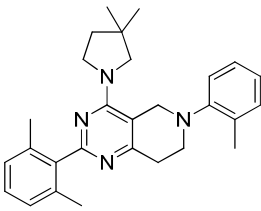
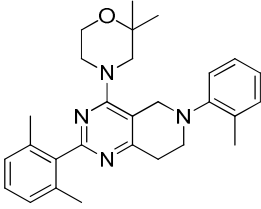
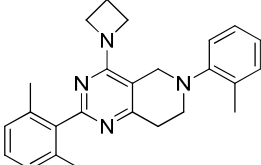
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-H		1-((2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(metil)-amino)-2-metil-propan-2-ol. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 7.13 - 7.26 (m, 4 H), 7.00 - 7.11 (m, 3 H), 4.17 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.26 - 3.32 (m, 5 H), 3.05 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H), 1.14 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 431.2 (M+H) ⁺ .
17-I		1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperidin-3-carboxilato de etilo. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.14 - 7.25 (m, 4 H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.01 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.03 - 4.15 (m, 2 H), 3.81 - 3.96 (m, 2 H), 3.77 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.58 - 3.67 (m, 1 H), 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 2.85 - 3.05 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.08 - 2.16 (m, 1 H), 2.05 (s, 6 H), 1.57 - 1.67 (m, 2 H), 1.35 - 1.44 (m, 1 H), 1.09 (s, 3 H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 499.2 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-J		2,2'-((2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(o-toluid)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-azandi-il)-dietanol. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.14 - 7.23 (m, 4 H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.97 - 7.02 (m, 1 H), 4.76 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 3.49 - 3.60 (m, 8 H), 3.23 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.92 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.04 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 433.1 (M+H) $^+$.
17-K		2-(2,6-dimetil-fenil)-N-propil-6-(o-toluid)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.12 - 7.29 (m, 4 H), 6.98 - 7.10 (m, 3 H), 3.80 (s, 2 H), 3.19 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.78 - 2.86 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.07 (br. s., 6 H), 1.53 (sxt, J = 7.1 Hz, 2 H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 387.2 (M+H) $^+$.
17-L		2-((2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(o-toluid)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(metil-amino)-acetato de metilo. Sal de HCl ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.19 - 7.27 (m, 5 H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 4.47 (br. s., 2 H), 4.34 (br. s., 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.26 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.04 (br. s., 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 431.2 (M+H) $^+$.
17-M		(R)-2-((6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-amino)-3-metil-butan-1-ol. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.52 (br. s., 1 H), 7.35 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 2 H), 6.95 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 3.72 - 3.87 (m, 3 H), 3.26 (br. s., 1 H), 3.06 (br. s., 2 H), 2.90 (septeto, J = 6.3 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.04 (septeto, J = 6.6 Hz, 1 H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 498.3 (M+H) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-N		4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(o-toluidil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 3 H), 7.14 - 7.19 (m, 1 H), 7.09 (d, J = 12.9 Hz, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 3.40 (br. s., 1 H), 3.35 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.20 (br. s., 4 H), 2.33 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.69 -1.75 (m, 2 H), 1.45 -1.51 (m, 2 H), 1.01 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 466.3 (M+H) ⁺ .
17-O		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2S,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO) δ ppm 9.96 -10.13 (br. s., 1 H), 7.47 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 3 H), 7.11 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1 H), 4.34 - 4.42 (m, 1 H), 4.02 - 4.20 (m, 2 H), 3.82 (dt, J = 13.5, 4.2 Hz, 1 H), 3.62 - 3.72 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.08 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.91 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1 H), 2.76 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.94 -2.01 (m, 1 H), 1.66 (ddd, J = 12.6, 10.4, 5.3 Hz, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 524.3 (M+H) ⁺ .
17-P		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2R,4S)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO) δ ppm 9.96 -10.13 (br. s., 1 H), 7.47 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 3 H), 7.11 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1 H), 4.34 - 4.42 (m, 1 H), 4.02 - 4.20 (m, 2 H), 3.82 (dt, J = 13.5, 4.2 Hz, 1 H), 3.62 - 3.72 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.08 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.91 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1 H), 2.76 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.94 -2.01 (m, 1 H), 1.66 (ddd, J = 12.6, 10.4, 5.3 Hz, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 524.3 (M+H) ⁺ .
17-Q		1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperidin-3-ol. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.18 - 7.26 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 3.98 - 4.13 (m, 2 H), 3.83 - 3.98 (m, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 3.25 - 3.34 (m, 1 H), 3.12 - 3.25 (m, 2 H), 2.96 - 3.12 (m, 2 H), 2.89 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.81 -1.96 (m, 1 H), 1.76 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 1.42 -1.65 (m, 2 H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 1.20 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 510.2 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-R		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.81 -11.02 (m, 1 H), 7.33 - 7.52 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 3 H), 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.04 - 4.13 (m, 1 H), 3.93 - 4.02 (m, 1 H), 3.76 - 3.87 (m, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.31 - 3.37 (m, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 3.11 - 3.23 (m, 1 H), 2.96 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.84 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 1.84 -1.95 (m, 2 H), 1.52 - 1.67 (m, 2 H), 1.15 -1.23 (m, 9 H); MS (ESI+) m/z 524.2 (M+H) $^+$.
17-S		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2S,4S)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm 10.07 (br. s., 1 H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.13 - 7.22 (m, 3 H), 7.10 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 1.6, 7.7 Hz, 1 H), 4.03 - 4.28 (m, 2 H), 3.90 (dd, J = 6.3, 10.9 Hz, 1 H), 3.49 (dt, J = 3.5, 7.2 Hz, 1 H), 3.39 - 3.46 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.18 - 3.26 (m, 1 H), 3.06 - 3.13 (m, 2 H), 2.91 (td, J = 6.9, 13.8 Hz, 1 H), 2.79 (d, J = 13.6 Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.18 (d, J = 0.8 Hz, 3 H), 1.98 - 2.04 (m, 1 H), 1.68 -1.76 (m, 1 H), 1.59 -1.68 (m, 1 H), 1.24 -1.30 (m, 9 H); MS (ESI+) m/z 524.3 (M+H) $^+$.
17-T		2-(2,6-dimetil-fenil)-N,N-dimetil-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.14 - 7.23 (m, 4 H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.96 - 7.04 (m, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 3.24 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.01 (s, 6 H), 2.91 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.06 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 373.2 (M+H) $^+$.
17-U		2-(2,6-dimetil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-amina. Sal de HCl ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.17 - 7.28 (m, 5 H), 6.99 - 7.09 (m, 1 H), 4.31 (br. s., 2 H), 3.89 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.53 - 3.62 (m, 5 H), 3.19 - 3.29 (m, 5 H), 3.01 - 3.10 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.19 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 417.3 (M+H) $^+$.
17-V		2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. Sal de HCl ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.40 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.19 - 7.28 (m, 5 H), 7.05 (td, J = 6.9, 2.0 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 3.76 (br. s., 2 H), 3.59 (s, 2 H), 3.29 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.05 - 3.14 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.19 (s, 6 H), 1.62 -1.73 (m, 2 H), 1.47 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 0.89 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 441.3 (M+H) $^+$.

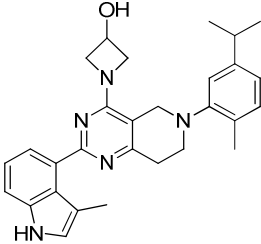
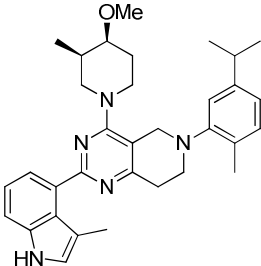
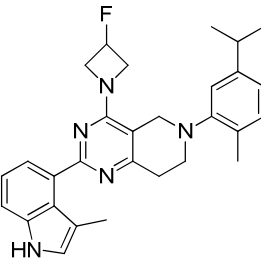
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-W		2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-6-(o-toluidil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 5 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 4.14 (br. s., 2 H), 3.95 - 4.06 (m, 2 H), 3.64 - 3.73 (m, 2 H), 3.21 - 3.31 (m, 4 H), 3.10 (br. s., 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.20 (s, 6 H), 1.88 - 2.01 (m, 2 H), 1.59 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 443.3 (M+H) ⁺ .
17-X		2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-(o-toluidil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.18 - 7.27 (m, 3 H) 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1 H) 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 2 H) 7.02 (br. s., 1 H) 4.23 (s, 2 H) 3.74 (t, J = 7.0 Hz, 2 H) 3.10 - 3.24 (m, 3 H) 2.87 (t, J = 5.3 Hz, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 2.07 (s, 6 H) 1.65 (t, J = 7.0 Hz, 2 H) 1.05 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 427.29 (M+H) ⁺ .
17-Y		4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(o-toluidil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2,2-dimetil-morfolina. Sal de HCl ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 5 H), 7.05 (dd, J = 7.6, 6.8 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 3.84 (br. s., 2 H), 3.71 (br. s., 4 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 3.09 (br. s., 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.18 (s, 6 H), 1.16 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 443.3 (M+H) ⁺ .
17-Z		4-(azetidin-1-il)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(o-toluidil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. Sal de HCl ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 5 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 4.83 - 4.92 (m, 2 H), 4.22 - 4.31 (m, 2 H), 4.20 (s, 2 H), 3.15 - 3.21 (m, 2 H), 2.92 - 2.98 (m, 2 H), 2.32 - 2.41 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.19 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 385.3 (M+H) ⁺ .

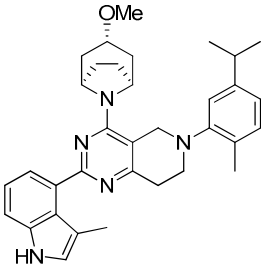
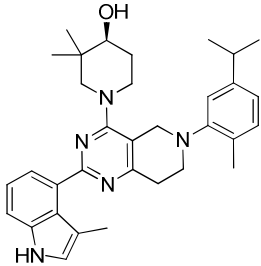
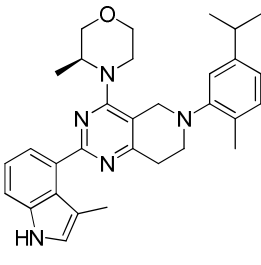
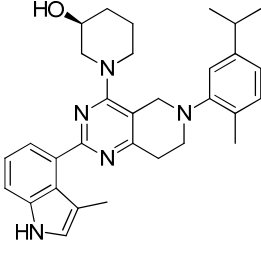
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-AA		6-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.11 (m, 2 H), 7.02 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.30 - 3.46 (m, 4 H), 3.09 - 3.28 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.68 - 1.77 (m, 2 H), 1.42 - 1.48 (m, 2 H), 0.98 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 500.3 (M+H) $^+$.
17-AB		4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.26 (br. s., 1 H), 7.46 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 3 H), 7.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.02 - 7.05 (m, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.76 (br. s., 2 H), 3.43 (br. s., 1 H), 3.30 - 3.37 (m, 6 H), 3.12 - 3.28 (br. s., 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.93 - 2.01 (m, 2 H), 1.60 - 1.71 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 468.3 (M+H) $^+$.
17-AC		6-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.20 - 8.29 (br. s., 1 H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.16 (d, $J = 0.5$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.02 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 3.69 - 3.79 (m, 2 H), 3.39 - 3.46 (m, 1 H), 3.31 - 3.37 (m, 5 H), 3.11 - 3.27 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 2.10 (d, $J = 0.8$ Hz, 3 H), 1.94 - 2.02 (m, 2 H), 1.60 - 1.70 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 502.3 (M+H) $^+$.
17-AD		2-metil-1-(metil-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-amino)-propan-2-ol. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.89 (br. s., 1 H), 7.37 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 7.07 - 7.22 (m, 6 H), 7.00 - 7.03 (m, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.94 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.05 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 456.2 (M+H) $^+$.

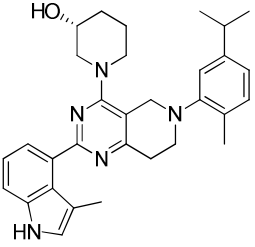
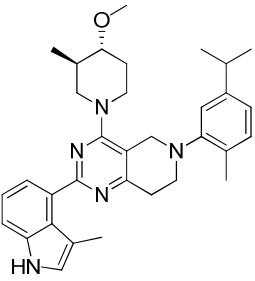
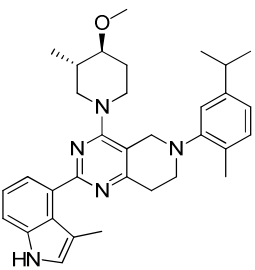
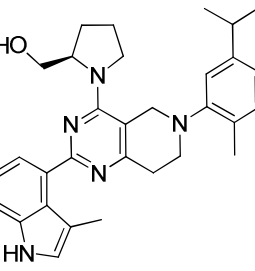
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-AE		1-((6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(metil-amino)-2-metil-propan-2-ol. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.90 (br. s, 1 H), 7.39 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.03 - 7.16 (m, 5 H), 4.71 (s, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.91 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.06 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 490.2 (M+H) ⁺ .
17-AF		6-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 7.83 - 7.87 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 7.09 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.73 - 3.78 (m, 2 H), 3.58 - 3.64 (m, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.37 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.75 - 1.81 (m, 2 H), 1.50 - 1.56 (m, 2 H), 0.95 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 501.2 (M+H) ⁺ .
17-AG		4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2,2-dimetil-morfolina. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 1.24 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.28 (s, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.89 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 1 H) 3.10 - 3.21 (m, 2 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.37 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 3.40 - 3.45 (m, 2 H) 3.78 - 3.87 (m, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 6.91 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 6.97 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1 H) 7.36 (d, J = 7.1 Hz, 1 H) 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 8.21 (br. s., 1 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 510.3 (M+H) ⁺ .

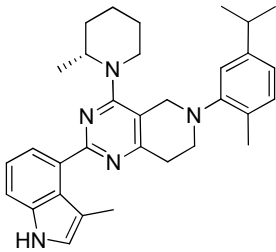
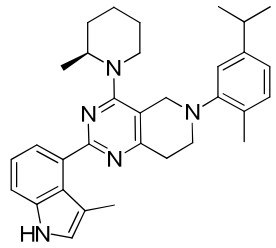
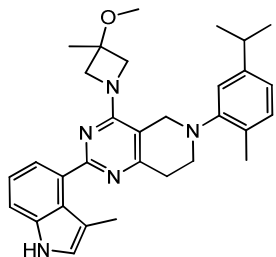
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-AH		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-N,N-dimetil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.89 (septeto, J = 6.9 Hz, 1 H) 3.06 - 3.24 (m, 8 H) 3.34 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 4.09 (s, 2 H) 6.92 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 7.01 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 7.06 (d, J = 1.0 Hz, 1 H) 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1 H) 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1 H) 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1 H) 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 8.27 (br. s., 1 H); MS (ESI+) m/z 440.2 (M+H) $^+$.
17-AI		1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.90 (s, 3 H) 0.93 (s, 3 H) 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.52 - 1.65 (m, 1 H) 1.70 - 1.78 (m, 1 H) 2.01 (s, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 2.74 (d, J = 12.9 Hz, 1 H) 2.83 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1 H) 2.90 - 3.05 (m, 3 H) 3.26 - 3.36 (m, 3 H) 3.42 (d, J = 13.1 Hz, 1 H) 3.61 - 3.70 (m, 1 H) 4.06 (s, 2 H) 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 3 H) 7.19 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1 H) 10.89 (br. s., 1 H); MS (ESI+) m/z 524.4 (M+H) $^+$.
17-AJ		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-N-metil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.23 (br. s., 1 H), 7.42 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.03 - 7.07 (m, 2 H), 6.93 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.56 (br. s., 1 H), 3.85 (s, 2 H), 3.28 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.09 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.89 (septeto, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.12 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 426.2 (M+H) $^+$.
17-AK		N-isopropil-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, dicloro-metan- d_2) δ ppm 8.23 (br. s., 1 H), 7.42 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 2 H), 7.08 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.48 - 4.57 (m, 1 H), 3.80 (s, 2 H), 3.28 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.99 - 3.07 (m, 2 H), 2.90 (septeto, J=6.9 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.12 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.23 - 1.28 (m, 12 H); MS (ESI+) m/z 454.2 (M+H) $^+$.

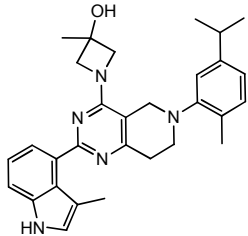
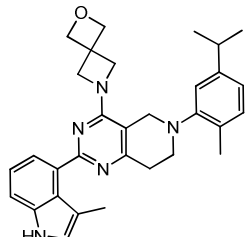
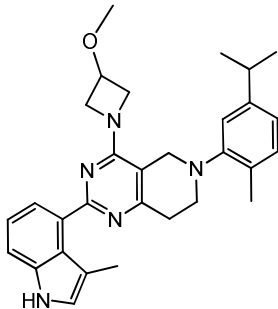
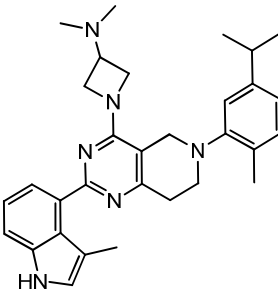
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-AL		4-(azetidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.16 - 8.22 (m, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.02 - 7.05 (m, 1 H), 6.99 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.29 (t, J = 7.6 Hz, 4 H), 4.06 (s, 2 H), 3.28 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.99 - 3.05 (m, 2 H), 2.88 (septeto, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.29 - 2.40 (m, 5 H), 2.10 (d, J = 0.8 Hz, 3 H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 452.1 (M+H) $^+$.
17-AM		(R)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 0.94 - 0.99 (m, 3 H) 1.01 (s, 3 H) 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 6 H) 1.63 - 1.76 (m, 1 H) 1.91 - 2.03 (m, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.81 - 3.03 (m, 3 H) 3.11 - 3.25 (m, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.35 - 3.39 (m, 2 H) 3.41 - 3.53 (m, 1 H) 3.74 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1 H) 4.05 (s, 2 H) 6.91 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H) 6.97 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 7.06 (d, J = 1.0 Hz, 1 H) 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 1 H) 7.36 (d, J = 7.1 Hz, 1 H) 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 8.27 (br. s., 1 H); MS (ESI+) m/z 538.4 (M+H) $^+$.
17-AN		1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperidin-4-ol racémico. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.24 (br. s., 1 H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1 H), 4.03 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.93 (br. s., 1 H), 3.39 - 3.61 (m, 1 H), 3.35 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.24 (app t, J = 11.9 Hz, 1 H), 3.15 (br. s., 1 H), 2.89 (septeto, J = 7.1 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.10 (s, 1 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 2 H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 510.2 (M+H) $^+$.
17-AO		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.37 (br. s., 1 H), 7.43 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.72 (br. s., 2 H), 3.62 (app. t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.33 (app. t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.20 (br. s., 4 H), 2.89 (septeto, J = 7.1 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.11 (d, J = 0.8, 3 H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 484.22 (M+H) $^+$.

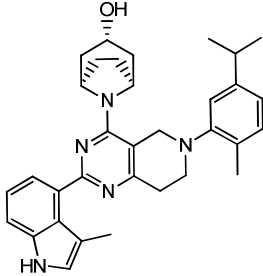
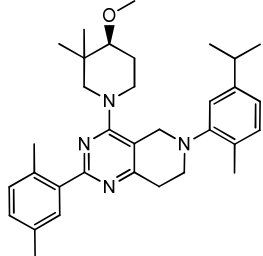
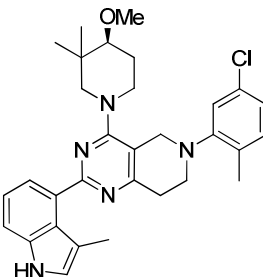
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-AP		1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-azetidin-3-ol. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.19 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.99 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1 H), 4.65 - 4.74 (m, 1 H), 4.47 (dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 2 H), 4.14 (br. s., 2 H), 4.01 (s, 2 H), 3.25 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.01 - 3.09 (m, 2 H), 2.89 (septeto, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 468.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
17-AQ		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina racémica. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.21 (br. s., 1 H), 7.43 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1 H), 4.03 (AB q, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.41 - 3.52 (m, 1 H), 3.29 - 3.40 (m, 9 H), 3.11 (br. s., 2 H), 2.89 (septeto, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.01 - 2.08 (m, 1 H), 1.89 - 1.99 (m, 1 H), 1.66 - 1.77 (m, 1 H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 524.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
17-AR		4-(3-fluoro-azetidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.92 (br. s., 1 H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.16 (m, 3 H), 7.02 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 6.89 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 5.35 - 5.59 (m, 1 H), 4.49 - 4.66 (m, 2 H), 4.23 - 4.38 (m, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 3.23 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 2.81 - 2.94 (m, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.03 (d, $J = 0.8$ Hz, 3 H), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 470.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

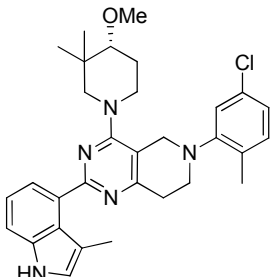
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-AS		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3- <i>endo</i>)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-8-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. Sal de ácido trifluoro-acético ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.88 -10.92 (br. s., 1 H), 7.39 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.07 - 7.13 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.47 (br. s., 2 H), 4.02 (s, 2 H), 3.47 (br. s., 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.92 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.85 (quinteto, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.95 -2.06 (m, 9 H), 1.79 -1.95 (m, 4 H), 1.16 -1.22 (m, 6 H); MS (ESI+) m/z 536.2 (M+H) $^+$.
17-AT		(S)-1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.90 (s, 3 H) 0.93 (s, 3 H) 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.52 -1.65 (m, 1 H) 1.70 -1.78 (m, 1 H) 2.01 (s, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 2.74 (d, J = 12.9 Hz, 1 H) 2.83 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1 H) 2.90 - 3.05 (m, 3 H) 3.26 - 3.36 (m, 3 H) 3.42 (d, J = 13.1 Hz, 1 H) 3.61 - 3.70 (m, 1 H) 4.06 (s, 2 H) 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 3 H) 7.19 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1 H) 10.89 (br. s., 1 H); MS (ESI+) m/z 524.4 (M+H) $^+$.
17-AU		(S)-4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina. ^1H RMN (400 MHz, CD $_2$ Cl $_2$) δ ppm 1.25 (d, J = 7.6 Hz, 6 H) 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.89 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H) 3.08 - 3.24 (m, 2 H) 3.29 - 3.43 (m, 3 H) 3.45 - 3.55 (m, 2 H) 3.57 - 3.71 (m, 2 H) 3.78 (dd, J = 11.2, 2.7 Hz, 1 H) 3.83 - 3.90 (m, 1 H) 3.92 - 4.10 (m, 2 H) 6.91 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1 H) 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 8.21 (br. s., 1 H); MS (ESI+) m/z 496.3 (M+H) $^+$.
17-AV		(S)-1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperidin-3-ol. ^1H RMN (400 MHz, CD $_2$ Cl $_2$) δ ppm 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 6 H) 1.55 -1.60 (m, 1 H) 1.67 - 1.94 (m, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.90 (septeto, J = 7.0 Hz, 1 H) 3.08 - 3.16 (m, 2 H) 3.23 - 3.62 (m, 5 H) 3.76 (dd, J = 13.4, 4.3 Hz, 1 H) 3.86 - 3.94 (m, 1 H) 3.97 - 4.05 (m, 2 H) 6.92 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 7.01 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.17 - 7.27 (m, 1 H) 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 1 H) 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 496.5 (M+H) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-AW		(<i>R</i>)-1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperidin-3-ol. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.54 -1.59 (m, 1 H) 1.66 -1.93 (m, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.89 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1 H) 3.03 - 3.22 (m, 2 H) 3.24 - 3.57 (m, 5 H) 3.75 (dd, J = 13.5, 4.4 Hz, 1 H) 3.85 - 3.94 (m, 1 H) 4.01 (s, 2 H) 6.91 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 7.00 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 7.1 (s, 1 H) 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1 H) 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 8.29 (br. s., 1 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 496.5 (M+H) ⁺ .
17-AX		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3 H) 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.33 -1.44 (m, 1 H) 1.65 -1.73 (m, 1 H) 2.02 (s, 3 H) 2.08 -2.15 (m, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 2.76 (dd, J = 13.1, 9.9 Hz, 1 H) 2.84 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H) 2.92 - 3.05 (m, 4 H) 3.28 (s, 3 H) 3.30 - 3.37 (m, 2 H) 3.70 (d, J = 12.6 Hz, 1 H) 3.80 (d, J = 13.4 Hz, 1 H) 3.94 - 4.11 (m, 2 H) 6.87 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 3 H) 7.17 - 7.23 (m, 1 H) 7.41 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H) 10.88 (s, 1 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 524.3 (M+H) ⁺ .
17-AY		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3 H) 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.31 -1.45 (m, 1 H) 1.63 -1.74 (m, 1 H) 2.02 (s, 3 H) 2.07 -2.15 (m, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 2.76 (dd, J = 13.1, 9.9 Hz, 1 H) 2.84 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H) 2.91 - 3.06 (m, 4 H) 3.27 (s, 3 H) 3.30 - 3.39 (m, 2 H) 3.70 (d, J = 11.4 Hz, 1 H) 3.80 (d, J = 12.4 Hz, 1 H) 3.94 - 4.12 (m, 2 H) 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.05 - 7.16 (m, 3 H) 7.20 (dd, J = 7.1, 0.8 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1 H) 10.89 (br. s., 1 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 524.4 (M+H) ⁺ .
17-AZ		(<i>R</i>)(1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-il)-metanol. ¹ H (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.70 -1.81 (m, 1 H) 1.84 -1.94 (m, 1 H) 1.97 -2.11 (m, 2 H) 2.12 (d, J = 1.0 Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.81 -2.97 (m, 1 H) 3.05 - 3.17 (m, 1 H) 3.18 - 3.29 (m, 2 H) 3.33 - 3.44 (m, 1 H) 3.58 - 3.73 (m, 2 H) 3.76 - 3.87 (m, 2 H) 4.07 - 4.17 (m, 1 H) 4.23 - 4.33 (m, 1 H) 4.54 - 4.67 (m, 1 H) 6.93 (dd, J = 7.7, 1.64 Hz, 1 H) 7.01 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1 H) 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 1 H) 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 8.42 (br. s., 1 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 496.1 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-BA		(R)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.19 - 1.29 (m, 9 H) 1.50 - 1.89 (m, 6 H) 2.11 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.89 (septeto, $J = 6.9$ Hz, 1 H) 3.07 - 3.17 (m, 2 H) 3.24 (ddd, $J = 13.5, 10.7, 3.2$ Hz, 1 H) 3.32 - 3.41 (m, 2 H) 3.53 - 3.63 (m, 1 H) 3.93 - 4.10 (m, 2 H) 4.11 - 4.21 (m, 1 H) 6.90 (dd, $J = 7.71, 1.6$ Hz, 1 H) 6.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.04 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H) 7.42 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1 H) 8.22 (br. s., 1 H); MS (ESI+) m/z 494.4 (M+H) $^+$.
17-BB		(S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.19 - 1.31 (m, 9 H) 1.47 - 1.88 (m, 6 H) 2.11 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.83 - 2.96 (m, 1 H) 3.09 - 3.17 (m, 2 H) 3.24 (ddd, $J = 13.5, 10.7, 3.2$ Hz, 1 H) 3.32 - 3.41 (m, 2 H) 3.53 - 3.63 (m, 1 H) 3.93 - 4.10 (m, 2 H) 4.12 - 4.20 (m, 1 H) 6.90 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1 H) 6.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H) 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 7.34 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H) 7.43 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1 H) 8.20 (br. s., 1 H); MS (ESI+) m/z 494.1 (M+H) $^+$.
17-BC		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(3-metoxi-3-metil-azetidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.27 (br. s., 1 H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.07 (m, 1 H), 7.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1 H), 4.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 4.03 - 4.09 (m, 4 H), 3.29 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.06 - 3.16 (m, 2 H), 2.89 (septeto, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.11 (d, $J = 0.8$ Hz, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 496.1 (M+H) $^+$.

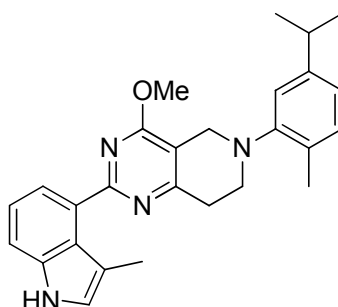
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-BD		1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-azetidin-3-ol. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.89 (br. s., 1 H), 7.40 (br. s., 1 H), 7.18 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.06 - 7.20 (m, 3 H), 7.02 (s, 1 H), 6.89 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.97 - 4.13 (m, 5 H), 3.18 - 3.25 (m, 2 H), 2.81 - 2.92 (m, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 482.1 (M+H) $^+$.
17-BE		6-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-oxa-6-azaespiro-[3.3]-heptanos. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.45 - 7.56 (m, 2 H), 7.21 (app. t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.94 - 7.01 (m, 2 H), 4.79 (s, 4 H), 4.53 (br. s., 2 H), 4.09 (s, 2 H), 3.46 (br. s., 1 H), 3.28 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 2.86 - 2.96 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 494.1 (M+H) $^+$.
17-BF		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(3-metoxi-azetidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.32 (br. s., 1 H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.18 - 7.21 (m, 1 H), 7.05 (d, J = 0.5 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.46 (br. s., 2 H), 4.25 - 4.32 (m, 1 H), 4.18 (br. s., 2 H), 4.06 (s, 2 H), 3.26 - 3.32 (m, 5 H), 3.12 (br. s., 2 H), 2.88 (septeto, J = 6.3 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 482.1 (M+H) $^+$.
17-BG		1-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-azetidin-3-amina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.19 (br. s., 1 H), 7.41 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1 H), 4.26 (app. t, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.13 (br. s., 2 H), 4.05 (s, 2 H), 3.29 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.19 (br. s., 1 H), 3.03 (br. s., 2 H), 2.89 (septeto, J = 7.1 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.18 (br. s., 6 H), 2.10 (s, 3 H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 495.2 (M+H) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-BH		(3- <i>endo</i>)-8-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-3-ol. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.28 (br. s, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.18 (m, 1 H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1 H), 4.61 (br. s., 2 H), 4.11 (br. s., 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.34 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 3.15 (br. s., 2 H), 2.89 (septeto, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.20 - 2.27 (m, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 1.95 - 2.03 (m, 1 H), 1.79 (d, $J = 14.4$ Hz, 2 H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 522.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
17-BI		(S)-2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.58 (s, 1 H), 7.05 - 7.18 (m, 3 H), 6.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 6.89 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.69 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 3.27 - 3.42 (m, 6 H), 3.01 - 3.15 (m, 3 H), 2.91 - 2.99 (m, 1 H), 2.79 - 2.91 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.27 (s, 4 H), 1.89 - 2.07 (m, 1 H), 1.60 - 1.78 (m, 1 H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 7 H), 1.00 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 513.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
17-BJ		(S)-6-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 9.13 (br. s., 1 H) 7.45 (dd, $J = 8.08, 1.01$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 3 H) 7.01 - 7.09 (m, 2 H) 3.98 - 4.10 (m, 2 H) 3.64 - 3.75 (m, 1 H) 3.33 - 3.40 (m, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.01 - 3.12 (m, 3 H) 2.98 (dd, $J = 9.09, 4.04$ Hz, 1 H) 2.86 (d, $J = 12.88$ Hz, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.02 (d, $J = 1.01$ Hz, 3 H) 1.99 (dd, $J = 5.43, 3.92$ Hz, 1 H) 1.65 (dddd, $J = 13.14, 9.60, 9.47, 3.92$ Hz, 1 H) 0.98 (s, 3 H) 0.92 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 530.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
17-BK		(R)-6-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.89 (s, 1 H) 7.41 (dd, J = 8.1, 1.01 Hz, 1 H) 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J = 7.3, 1.01 Hz, 1 H) 7.08 - 7.16 (m, 3 H) 7.06 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1 H) 3.96 - 4.14 (m, 2 H) 3.66 (d, J = 13.1 Hz, 1 H) 3.32 - 3.40 (m, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 2.94 - 3.09 (m, 4 H) 2.83 (d, J = 12.9 Hz, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 1.90 - 2.04 (m, 4 H) 1.50 - 1.64 (m, 1 H) 0.97 (s, 3 H) 0.89 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 530.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

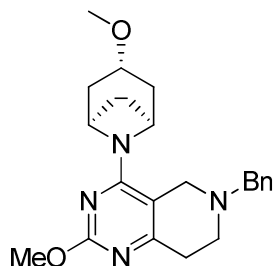
6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



- 5 A una solución de 4-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina, preparado, como se describe en el Ejemplo 17 (110 miligramos, 0.188 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros), se le agregó metóxido de sodio al 25 % en metanol (MeOH) (40.6 miligramos, 0.188 milimoles). La reacción se agitó durante aproximadamente 40 minutos a temperatura ambiente en cuyo tiempo, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se agregó a un frasco de microondas, y se diluyó con EtOH (2 mililitros), y se cargó con KOH (aproximadamente 100 miligramos, 1.75 milimoles), y hidróxido de amonio al 28 % en agua (1 mililitro, 7.25 milimoles). El frasco se selló y se calentó por medio de irradiación con microondas a 100°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dicloro-metano (DCM) y salmuera. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con dicloro-metano (DCM).
- 10 Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 100 %/heptanos), y entonces se purificó adicionalmente mediante HPLC en fase inversa (MeCN del 20 al 100 %/NH₄OH al 0.1 % en agua para proporcionar la 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.16 (br. s., 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 1 H) 7.27 - 7.38 (m, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 1 H) 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.76 - 6.90 (m, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.34 (s, 1 H) 3.17 - 3.28 (m, 1 H) 2.90 - 3.17 (m, 1 H) 2.76 - 2.90 (m, 1 H) 2.24 (s, 2 H) 2.05 (s, 2 H) 1.09 - 1.28 (m, 6 H); MS (ESI+) *m/z* 427.25 (M+H)⁺.
- 20

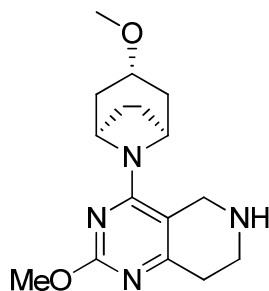
Ejemplo 19

- 25 19-A. 6-bencil-2-metoxi-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



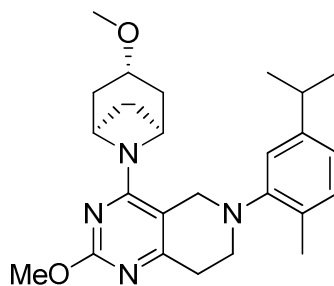
A un frasco de microondas que contenía de 6-bencil-2-cloro-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (1.6 gramos, 4.0 milimoles), preparada de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 21 más adelante, se le agregó una solución de NaOMe 0.5 M en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros, 20.0 milimoles). El frasco se selló y se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (2 veces). Los materiales orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron, para proporcionar la 6-bencil-2-metoxi-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina, la cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 395.3 (M+H)⁺.

19-B. 2-metoxi-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Una mezcla de 6-bencil-2-metoxi-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (cruda, 4 milimoles), Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbón (húmedo) (2.25 gramos, 3.2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros), agua (10 mililitros), y ácido acético (0.69 mililitros) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el sólido se lavó con dicloro-metano (DCM). El filtrado combinado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol del 0 al 10 % (NH₄OH al 10 %)/DCM), para proporcionar la 2-metoxi-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 305.0 (M+H)⁺.

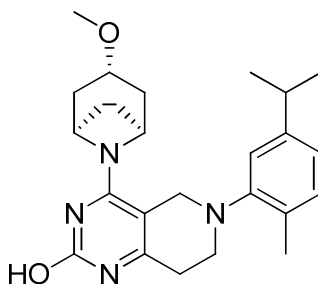
19-C. 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-metoxi-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Una mezcla de 2-metoxi-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-

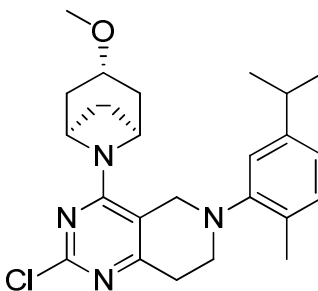
pirimidina (0.88 gramos, 2.89 milimoles), 5-isopropil-2-metil-fenil-trifluoro-metan-sulfonato (1.22 gramos, 4.34 milimoles), aducto de cloro-(2-diciclohexil-fosfino-2'-4'-6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-amino-etil)-fenil]-paladio(II)-metil-terbutil-éter (CAS# 1028206-56-5, 0.21 gramos, 0.30 milimoles), y Cs₂CO₃ (1.88 gramos, 5.78 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros) se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-metoxi-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 437.1 (M+H)⁺.

19-D. 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-2-ol.



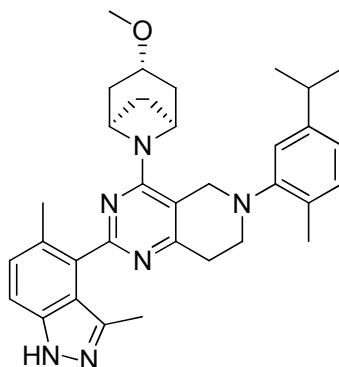
Una mezcla de 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-metoxi-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (0.9 gramos, 2.06 milimoles), y KOTMS (2.65 gramos, 20.6 milimoles) en 1,4-dioxano (20 mililitros) se calentó en un tubo sellado a 140°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se apagó con NH₄Cl acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-2-ol, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 423.0 (M+H)⁺.

19-E. 2-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



A una solución de 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-2-ol (crudo, 2.06 milimoles) en dicloro-etano se le agregó reactivo Vilsmeier (1.3 gramos, 10.3 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (2 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la 2-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 441.0 (M+H)⁺.

19-F. 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Una mezcla de 2-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (26 miligramos, 0.06 milimoles), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indazol (25 miligramos, 0.06 milimoles), Pd(PPh₃)₄ (7.0 miligramos, 0.006 milimoles), y Na₂CO₃ (2 M, 0.09 mililitros, 0.18 milimoles) en DME (2 mililitros) se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 20 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar 2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 705.0 (M+H)⁺.

Una suspensión de 2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (a partir del paso previo, teóricamente 0.06 milimoles), y K₂CO₃ (82 miligramos, 0.6 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros) se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC (del 10 al 100 % de CH₃CN-agua con NH₄OH al 0.1 %), para proporcionar la 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 9.83 (br. s., 1 H) 7.35 (d, J = 8.60 Hz, 1 H) 7.25 (d, J = 8.60 Hz, 1 H) 7.15 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.00 (d, J = 1.77 Hz, 1 H) 6.92 (dd, J = 7.71, 1.64 Hz, 1 H) 4.47 (br. s., 2 H) 4.05 (s, 2 H) 3.46 (t, J = 4.80 Hz, 1 H) 3.36 (t, J = 5.94 Hz, 2 H) 3.25 (s, 3 H) 3.01 - 3.10 (m, 2 H) 2.89 (septeto, J = 6.95 Hz, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.02 -2.14 (m, 4 H) 2.00 (s, 3 H) 1.87 -1.96 (m, 4 H) 1.26 (d, J = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) *m/z* 551.1 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
19-G		4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(5-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.22 (br. s., 1 H), 8.63 (s, 1 H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.44 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.38 - 3.32 (m, 2 H), 3.10 (s, 2 H), 2.95 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.83 (td, J = 7.0, 14.0 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.69 -1.58 (m, 2 H), 1.44 -1.34 (m, 2 H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 0.94 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 563.3 (M+H) ⁺ .

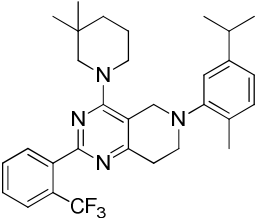
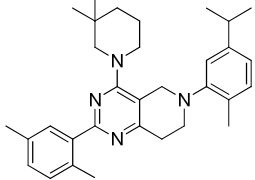
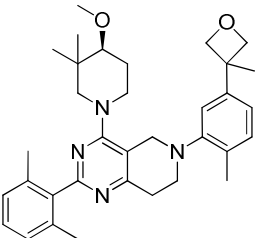
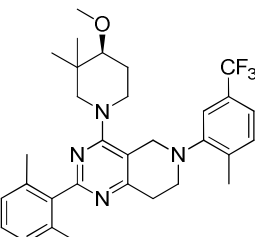
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
19-H		2-(5-cloro-1H-pirroló-[2,3-b]-piridin-4-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.94 (br. s., 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.50 - 7.60 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 3.32 - 3.38 (m, 4 H), 3.11 (s, 2 H), 2.98 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.84 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.65 (m, 2 H), 1.40 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 0.96 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 529.2 (M+H) ⁺ .
19-I		(S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.20 - 7.20 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 3.70 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.25 - 3.40 (m, 6 H), 3.14 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.07 (dd, J = 8.0, 3.7 Hz, 1 H), 2.91 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.64 - 1.75 (m, 1 H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.98 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 539.2 (M+H) ⁺ .
19-J		(S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(1-metil-1H-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 7.87 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 7.1, 1.01 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.71 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.42 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.10 (t, J = 10.4 Hz, 1 H), 2.97 - 3.04 (m, 3 H), 2.80 - 2.92 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.93 - 2.02 (m, 1 H), 1.51 - 1.63 (m, 1 H), 1.19 (dd, J = 7.0, 0.6 Hz, 6 H), 0.99 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 539.2 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
19-K		(S)-6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.70 - 7.81 (m, 2 H), 7.64 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 1 H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 3.71 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 3.29 - 3.41 (m, 6 H), 3.06 (br. s., 1 H), 2.94 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1 H), 2.85 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.95 (ddt, J = 13.3, 6.1, 3.6 Hz, 1 H), 1.87 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1 H), 1.62 - 1.73 (m, 1 H), 0.97 (s, 3 H), 0.93 - 0.97 (m, 2 H), 0.93 (s, 3 H), 0.63 - 0.68 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 551.4 (M+H) $^+$.
19-L		(S)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(1-metil-1H-indazol-7-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 7.87 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 4.79 (dd, J = 5.6, 1.8 Hz, 2 H), 4.52 (dd, J = 5.6, 1.0 Hz, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.70 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.41 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.35 - 3.37 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.05 - 3.14 (m, 1 H), 2.97 - 3.04 (m, 3 H), 2.88 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.93 - 2.03 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.50 - 1.60 (m, 1 H), 0.99 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 567.0 (M+H) $^+$.
19-M		(S)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.71 - 7.80 (m, 2 H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.55 (t, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.70 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, 6 H), 3.06 (br. s., 2 H), 2.94 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 2.81 - 2.90 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 1.61 - 1.73 (m, 1 H), 1.48 - 1.52 (m, 1 H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 0.98 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 553.4 (M+H) $^+$.

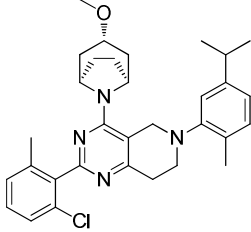
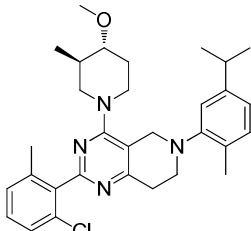
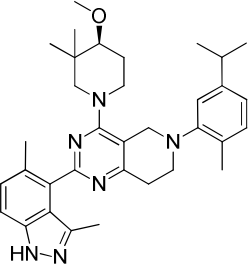
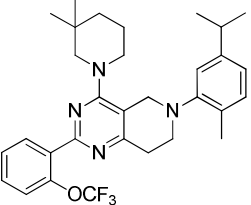
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
19-N		(S)-6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.22 (br. s., 1 H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.01 - 7.13 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.71 (br. s., 1 H), 3.43 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 3.28 - 3.37 (m, 5 H), 3.13 (br. s., 3 H), 2.95 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.98 (dd, J = 12.8, 9.2 Hz, 1 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H), 1.63 - 1.74 (m, 1 H), 1.00 (s, 3 H), 0.96 (br. s., 3 H), 0.91 - 0.95 (m, 2 H), 0.62 - 0.69 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 536.0 (M+H) $^+$.
19-O		4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.00 (br. s., 1 H), 7.44 (dd, J = 13.0, 7.7 Hz, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 18.9 Hz, 2 H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.42 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.31 - 3.38 (m, 2 H), 3.12 - 3.19 (m, 4 H), 2.92 (dt, J = 13.8, 6.8 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.70 - 1.79 (m, 2 H), 1.45 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.04 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 508.4 (M+H) $^+$.
19-P		4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(2-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.47 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 2 H) 6.87 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H) 3.99 (s, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.22 - 3.30 (m, 4 H) 3.04 (s, 2 H) 2.93 (t, 2 H) 2.85 (quinteto, J = 6.9 Hz, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 1.60 - 1.68 (m, 2 H) 1.38 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 6 H) 0.96 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 485.1 (M+H) $^+$.
19-Q		2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.49 (d, J = 2.8 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1 H) 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1 H) 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.01 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 6.87 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 3.98 - 4.02 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.24 - 3.29 (m, 4 H) 3.04 - 3.08 (m, 2 H) 2.94 (t, J = 5.8 Hz, 2 H) 2.85 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 1.59 - 1.68 (m, 2 H) 1.39 (t, J = 5.8 Hz, 2 H) 1.20 (d, 6 H) 0.95 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 519.1 (M+H) $^+$.

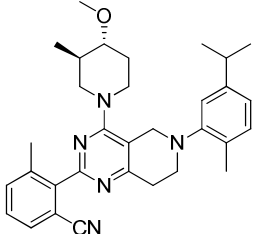
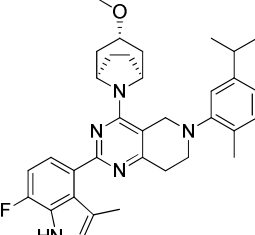
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
19-R		2-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 7.39 - 7.42 (m, 1 H) 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H) 4.02 (s, 2 H) 3.26 - 3.31 (m, 4 H) 3.05 - 3.08 (m, 2 H) 2.98 (t, J = 5.8 Hz, 2 H) 2.84 (dq, J = 7.1, 6.9 Hz, 1 H) 2.51 - 2.53 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 1.62 - 1.70 (m, 2 H) 1.40 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 1.18 (d, 6 H) 0.96 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 503.1 (M+H) $^+$.
19-S		4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.57 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1 H) 7.32 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1 H) 7.18 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1 H) 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.00 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H) 4.02 (s, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.26 - 3.32 (m, 4 H) 3.05 - 3.10 (m, 2 H) 2.97 (t, J = 5.8 Hz, 2 H) 2.84 (septeto, J = 6.8 Hz, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 1.61 - 1.71 (m, 2 H) 1.40 (t, J = 5.8 Hz, 2 H) 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 0.96 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 487.1 (M+H) $^+$.
19-T		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3- <i>endo</i>)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.21 (br. s., 1 H) 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 2 H) 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 4.59 (br. s., 2 H) 4.09 (s, 2 H) 3.53 (t, J = 4.8 Hz, 1 H) 3.40 (t, J = 5.8 Hz, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 3.11 - 3.26 (m, 1 H) 2.96 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.08 - 2.25 (m, 4 H) 1.93 - 2.06 (m, 4 H) 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 537.0 (M+H) $^+$.
19-U		2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3- <i>endo</i>)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 10.24 (br. s., 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.08 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H) 4.56 (br. s., 2 H) 4.09 (s, 2 H) 3.68 (quinteto, J = 6.9 Hz, 1 H) 3.52 (t, J = 4.8 Hz, 1 H) 3.41 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 3.14 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 2.96 (quinteto, J = 6.9 Hz, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.07 - 2.23 (m, 4 H) 1.92 - 2.04 (m, 4 H) 1.31 (d, J = 7.2 Hz, 6 H) 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 565.1 (M+H) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
19-V		4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-pirrólo-[2,3-b]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.53 (br s, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4.80 Hz, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> = 4.80 Hz, 1 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.11 – 7.12 (m, 1 H), 6.96 (d, <i>J</i> = 1.77 Hz, 1 H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 1.77, 7.58 Hz, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.39 (app t, <i>J</i> = 6.03 Hz, 2 H), 3.34 (br t, <i>J</i> = 5.43 Hz, 2 H), 3.12 – 3.14 (m, 4 H), 2.84 – 2.95 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.21 (d, <i>J</i> = 1.01 Hz, 3 H), 1.69 – 1.75 (m, 2 H), 1.44 (t, <i>J</i> = 6.06 Hz, 2 H), 1.26 (d, <i>J</i> = 7.07 Hz, 6 H), 1.01 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 509.28 (M+H) ⁺ .
19-W		(S)-6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(5-(trifluoro-metil)-1H-pirrólo-[2,3-b]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8.68 (s, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 3.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.85 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 6.58 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.70 – 3.76 (m, 1 H), 3.43 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1 H), 3.34 – 3.38 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.13 (br. s., 3 H), 2.95 (dd, <i>J</i> = 8.5, 3.9 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.91 – 2.00 (m, 1 H), 1.83 – 1.91 (m, 1 H), 1.63 – 1.74 (m, 1 H), 0.98 (s, 3 H), 0.94 – 0.97 (m, 2 H), 0.93 (s, 3 H), 0.63 – 0.70 (m, 2 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 590.9 (M+H) ⁺ .
19-X		(S)-2-(5-cloro-1H-pirrólo-[2,3-b]-piridin-4-il)-6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8.35 (s, 1 H), 7.39 (br. s., 1 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 6.56 (br. s., 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.73 – 3.83 (m, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 3.42 – 3.54 (m, 1 H), 3.33 – 3.36 (m, 6 H), 3.12 – 3.26 (m, 2 H), 2.92 – 3.03 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.93 – 2.02 (m, 1 H), 1.84 – 1.93 (m, 1 H), 1.66 – 1.77 (m, 1 H), 0.99 (s, 3 H), 0.95 – 0.98 (m, 2 H), 0.94 (s, 3 H), 0.64 – 0.69 (m, 2 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 556.9 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
19-Y		2-(2,5-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 7.61 - 7.70 (m, 1 H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.24 - 3.34 (m, 4 H), 3.08 (s, 2 H), 2.93 (app t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.77 - 2.88 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.58 - 1.70 (m, 2 H), 1.34 - 1.43 (m, 2 H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 0.94 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 523.3 (M+H) $^+$.
19-Z		2-(2,5-dimetil-fenil)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.99 (s, 6 H) 1.23 (d, J = 7.07 Hz, 6 H) 1.47 (m, J = 5.80, 5.80 Hz, 2 H) 1.68 - 1.79 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.79 - 2.91 (m, 1 H) 3.01 (m, J = 5.80, 5.80 Hz, 2 H) 3.12 - 3.19 (m, 2 H) 3.34 - 3.42 (m, 4 H) 4.02 (s, 2 H) 6.88 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.05 - 7.19 (m, 3 H) 7.39 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 483.3 (M+H) $^+$.
19-AA		(S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metioxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.15 - 7.22 (m, 2 H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 4.91 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 3.62 - 3.71 (m, 1 H), 3.30 - 3.39 (m, 6 H), 3.01 - 3.13 (m, 3 H), 2.94 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 2.84 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H), 1.91 - 1.99 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.62 - 1.68 (m, 1 H), 0.99 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 541.1 (M+H) $^+$.
19-AB		(S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.28 - 7.31 (m, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 3.72 (br. s., 1 H), 3.38 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.16 (br. s., 2 H), 2.96 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.14 (br. s, 6 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 1.63 - 1.75 (m, 1 H), 0.97 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 539.0 (M+H) $^+$.

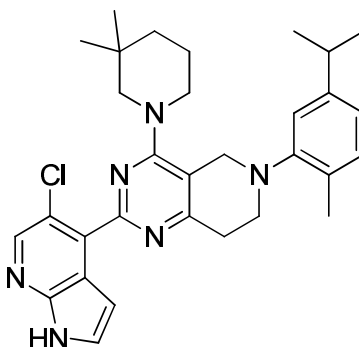
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
19-AC		(S)-2-(5-isopropil-1H-indazol-4-yl)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxtan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.97 (br. s., 1 H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.92 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 3.71 (br. s., 1 H), 3.35 - 3.43 (m, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 3.14 (br. s., 2 H), 2.95 (dd, J = 8.3, 3.3 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.93 - 2.01 (m, 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.64 - 1.70 (m, 1 H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 0.99 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 595.0 (M+H) $^+$.
19-AD		(S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.69 (br. s., 1 H), 3.30 - 3.39 (m, 6 H), 3.04 (br. s., 3 H), 2.94 (dd, J = 4.8, 3.8 Hz, 1 H), 2.87 (septeto, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.12 (s, 6 H), 1.91 - 1.99 (m, 1 H), 1.62 - 1.72 (m, 1 H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 0.99 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 513.3 (M+H) $^+$.
19-AE		(S)-2-(5-isopropil-1H-indazol-4-yl)-6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.74 (br. s., 1 H), 7.37 (br. s., 2 H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.31 - 3.38 (m, 6 H), 3.00 (br. s., 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 1.73 (br. s., 1 H), 1.32 (br. s, 6 H), 0.96 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 555.0 (M+H) $^+$.
19-AF		2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-yl)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3R,4R)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.59 (s, 1 H) 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 6.94 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 6.87 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H) 3.96 - 4.16 (m, 2 H) 3.62 - 3.84 (m, 2 H) 3.30 - 3.40 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 2.89 - 3.06 (m, 4 H) 2.73 - 2.87 (m, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.04 - 2.13 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.60 - 1.72 (m, 1 H) 1.29 - 1.42 (m, 1 H) 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 6 H) 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 539.4 (M+H) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
19-AG		2-(2-cloro-6-metil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3- <i>endo</i>)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.22 - 7.37 (m, 3 H) 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 6.99 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 6.87 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H) 4.35 - 4.44 (m, 2 H) 3.98 - 4.05 (m, 2 H) 3.42 - 3.47 (m, 1 H) 3.29 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 2.79 - 2.92 (m, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 1.79 - 2.03 (m, 8 H) 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 531.3 (M+H) ⁺ .
19-AH		2-(2-cloro-6-metil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.23 - 7.38 (m, 3 H) 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H) 3.93 - 4.11 (m, 2 H) 3.62 - 3.81 (m, 2 H) 3.29 - 3.35 (m, 1 H) 3.26 (s, 3 H) 2.94 - 3.06 (m, 2 H) 2.90 (t, J = 5.8 Hz, 2 H) 2.73 - 2.87 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 1.59 - 1.71 (m, 1 H) 1.30 - 1.42 (m, 1 H) 1.17 - 1.20 (m, 1 H) 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 519.4 (M+H) ⁺ .
19-AI		(<i>S</i>)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.75 - 6.92 (m, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 3.76 (br. s., 1 H), 3.32 (br. s., 3 H), 3.21 - 3.26 (m, 3 H), 2.91 (br. s., 1 H), 2.78 (septeto, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.31 (br. s., 2 H), 2.19 (br. s., 3 H), 2.01 (br. s., 3 H), 1.88 (m, J = 3.5 Hz, 1 H), 1.58 - 1.69 (m, 1 H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.89 (s, 3 H) 0.84 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 553.1 (M+H) ⁺ .
19-AJ		4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(2-(trifluoro-metoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.95 (s, 6 H) 1.18 (d, J = 6.82 Hz, 6 H) 1.40 (app t, J = 5.94 Hz, 2 H) 1.65 (br. s., 2 H) 2.75 - 2.88 (m, 1 H) 2.94 (t, J = 5.94 Hz, 2 H) 3.10 (s, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 6.86 (dd, J = 7.71, 1.39 Hz, 1 H) 6.96 (d, J = 1.26 Hz, 1 H) 7.10 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.45 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 1 H) 7.95 (dd, J = 7.58, 1.77 Hz, 1 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 539.3 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
19-AK		2-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidin-2-il)-3-metil-benzonitrilo. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1 H) 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1 H) 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1 H) 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 6.87 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H) 3.92 - 4.15 (m, 2 H) 3.70 - 3.90 (m, 2 H) 3.28 - 3.32 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.02 - 3.12 (m, 1 H) 2.92 - 3.02 (m, 3 H) 2.75 - 2.89 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.06 - 2.16 (m, 1 H) 1.61 - 1.74 (m, 1 H) 1.37 (d, J = 10.9 Hz, 1 H) 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3 H). MS (ESI+) <i>m/z</i> 510.3 (M+H) ⁺ .
19-AL		2-(7-fluoro-3-metil-1H-indol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3- <i>endo</i>)-3-metoxi-8-azabicciclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8.40 (br. s., 1 H) 7.37 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1 H) 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 6.92 - 7.01 (m, 2 H) 4.56 (br. s., 2 H) 4.07 (s, 2 H) 3.52 (t, J = 4.7 Hz, 1 H) 3.39 (t, J = 6.0 Hz, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 3.10 (t, J = 5.8 Hz, 2 H) 2.94 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.09 - 2.24 (m, 7 H) 1.92 - 2.06 (m, 4 H) 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 554.5 (M+H) ⁺ .

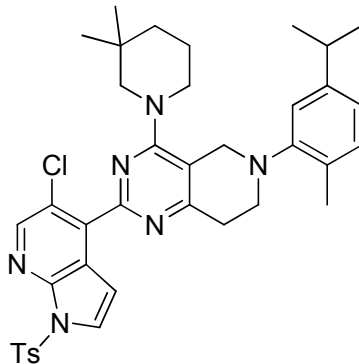
Ejemplo 20

20-A. 2-(5-cloro-1H-pirrolo-[2,3-*b*]-piridin-4-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina.



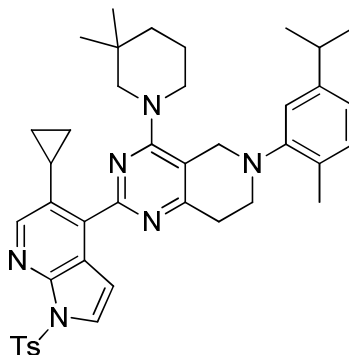
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 19. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.94 (br. s., 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.50 - 7.60 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 3.32 - 3.38 (m, 4 H), 3.11 (s, 2 H), 2.98 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.84 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.65 (m, 2 H), 1.40 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 0.96 (s, 6 H); MS (ESI+) *m/z* 529.2 (M+H)⁺.

20-B. 2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrólo-[2,3-b]-piridin-4-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



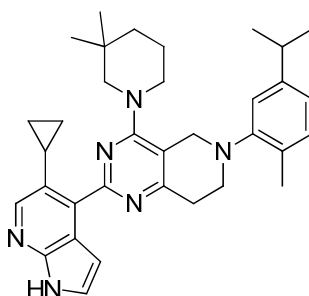
A una solución de 2-(5-cloro-1H-pirrólo-[2,3-b]-piridin-4-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (213 miligramos, 0.403 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2.4 mililitros), se le agregó NaH al 60 % en aceite (32 miligramos, 0.80 milimoles) a 0°C. Después de 15 minutos, se le agregó cloruro de *p*-toluen-sulfonilo (81 miligramos, 0.42 milimoles), y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, después de 16 hora se le agregó agua, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (del 0 al 20 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 683.2 (M+H)⁺.

20-C. 2-(5-ciclopropil-1-tosil-1H-pirrólo-[2,3-b]-piridin-4-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina



A una mezcla de 2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrólo-[2,3-b]-piridin-4-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (135 miligramos, 0.198 milimoles) en tolueno (2 mililitros), y agua (0.1 mililitros), se le agregó ciclopropil-trifluoro-borato de potasio (58 miligramos, 0.39 milimoles), triciclohexil-fosfina (11 miligramos, 0.04 milimoles), Pd(OAc)₂ (4 miligramos, 0.02 milimoles), y Cs₂CO₃ (193 miligramos, 0.593 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. Entonces la mezcla de reacción se filtró y el residuo se purificó por medio de FCC (del 0 al 30 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 689.4 (M+H)⁺.

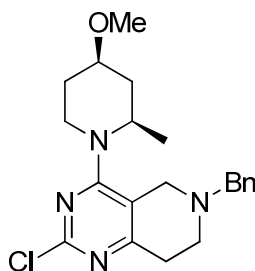
20-D. 2-(5-ciclopropil-1H-pirrólo-[2,3-b]-piridin-4-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



A una solución de 2-(5-ciclopropil-1-tosil-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (50 miligramos, 0.073 milimoles) en EtOH (1.9 mililitros), se le agregó KOH (24 miligramos, 0.44 milimoles), y NH₄OH acuoso al 28 % (303 microlitros, 7.26 milimoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. Una solución saturada de NH₄Cl acuoso se le agregó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Las fases combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla de reacción entonces se filtró y el residuo se purificó por medio de FCC (del 20 al 60 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.53 (br. s., 1 H), 8.00 (s, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.34 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.08 (s, 2 H), 2.98 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.83 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1 H), 2.34 -2.41 (m, 1 H), 2.23 (s, 3H), 1.65 (dt, J = 10.6, 5.5 Hz, 2 H), 1.40 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.97 (s, 6 H), 0.73 - 0.82 (m, 2 H), 0.55 - 0.63 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 535.4 (M+H)⁺.

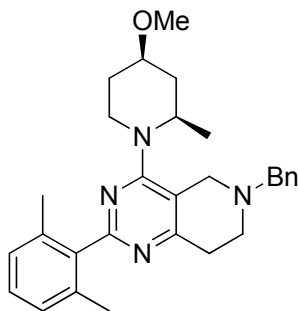
Ejemplo 21

21-A. 6-bencil-2-cloro-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



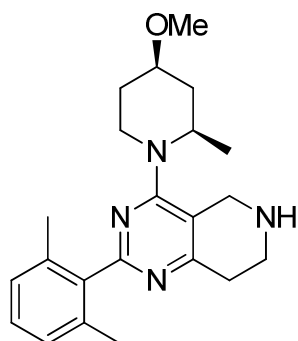
A una solución de 6-bencil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (3.31 gramos, 11.2 milimoles) en N,N-dimetil-acetamida (13 mililitros), se le agregó clorhidrato de (2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidina (1.33 gramos, 8.03 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (7.0 mililitros, 40 milimoles). La mezcla se calentó entonces a 80°C durante 20 horas. En este punto se le agregó agua, y la fase acuosa se extrajo con una solución de EtOAc/n-heptano (4:1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (del 15 al 30 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.34 - 7.39 (m, 4 H), 7.32 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 3.92 - 4.02 (m, 1 H), 3.75 - 3.82 (m, 1 H), 3.61 - 3.69 (m, 1 H), 3.54 (t, J = 3.9 Hz, 1 H), 3.36 - 3.42 (m, 6 H), 2.89 -2.96 (m, 2 H), 2.73 -2.89 (m, 2 H), 1.75 - 1.83 (m, 4 H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 387.2 (M+H)⁺.

21-B. 6-bencil-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



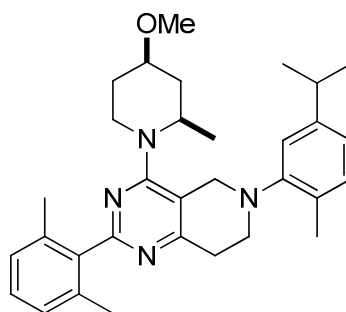
5 A una solución de 6-bencil-2-cloro-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-
 pirimidina (775 mili-gramos, 2.00 milimoles) en DME (7 mililitros), se le agregó ácido 2,6-dimetil-fenil-borónico (601
 miligramos, 4.01 milimoles), Pd(Ph₃P)₄ (231 miligramos, 0.200 milimoles), y una solución de carbonato de sodio 2M
 10 (3.0 mililitros, 6.0 milimoles). La reacción se calentó a 130°C en un reactor de microondas durante 1 hora 15
 minutos. La reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (del 0 al
 30 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.34 - 7.44 (m, 4 H),
 7.30 - 7.33 (m, 1 H), 7.12 - 7.19 (m, 1 H), 7.03 - 7.09 (m, 2 H), 3.80 - 3.87 (m, 1 H), 3.73 - 3.77 (m, 1 H), 3.62 - 3.72
 (m, 2 H), 3.39 - 3.51 (m, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 3.21 - 3.31 (m, 1 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 2.95 - 3.02 (m, 2 H), 2.84 - 2.93
 (m, 1 H), 2.75 - 2.84 (m, 1 H), 2.11 (s, 6 H), 1.83 - 1.97 (m, 2 H), 1.63 - 1.71 (m, 1 H), 1.60 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1 H),
 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 457.3 (M+H)⁺.

21-C. 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina.



15 A una solución de 6-bencil-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-
 [4,3-*d*]-pirimidina (549 miligramos, 1.20 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (9 mililitros), y agua (2 mililitros), se le
 agregó ácido acético (206 microlitros, 3.61 milimoles), y Pd(OH)₂ (253 miligramos, 0.361 milimoles). Se burbujeó
 hidrógeno a través de la solución durante 15 minutos. Después de 1 hora, se le agregó una solución saturada de
 bicarbonato de sodio y la solución se filtró sobre Celite®, se lavó con una solución de dicloro-metano (DCM)/MeOH
 20 (4:1). La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con
 salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para
 obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 367.3 (M+H)⁺.

21-D. 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-
 pirido-[4,3-*d*]-pirimidina.



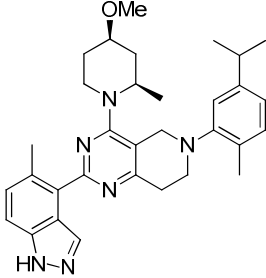
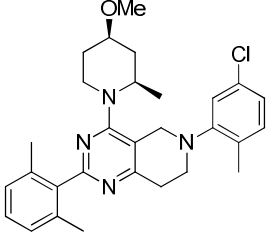
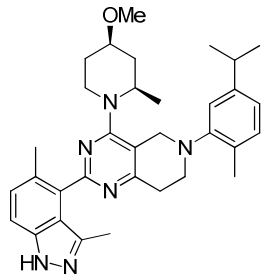
A una solución de 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina (45 miligramos, 0.12 milimoles) en dioxano (455 microlitros), se le agregó 5-isopropil-2-metil-fenil-trifluorometan-sulfonato (52 miligramos, 0.18 milimoles), Cs₂CO₃ (80 miligramos, 0.25 milimoles), y aducto de cloro-(2-diciclohexil-fosfino-2'-4'-6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-amino-etil)-fenil]-paladio(II)-metil-terbutil-éter (14 mili-gramos, 0.020 milimoles). La reacción se purgó con argón y se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se filtró. El residuo se purificó por medio de FCC (del 0 al 30 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 3 H), 6.91 (s, 1 H), 6.86 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1 H), 4.05 - 4.15 (m, 1 H), 3.92 - 4.01 (m, 1 H), 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 3.31 - 3.36 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.06 - 3.16 (m, 1 H), 2.91 (t, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 2.82 (quinteto, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H), 1.86 (dt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 2 H), 1.54 - 1.67 (m, 2 H), 1.21 - 1.30 (m, 2 H), 1.14 - 1.20 (m, 9 H); MS (ESI+) *m/z* 499.3 (M+H)⁺.

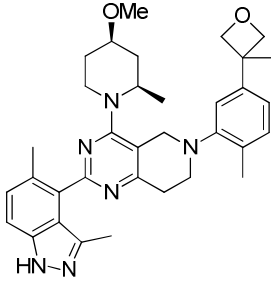
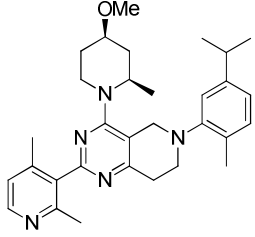
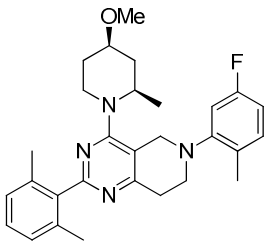
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar. Para los compuestos que contenían un grupo indazol o indol, la síntesis se llevó a cabo con los intermediarios protegidos por N-tosilo correspondientes como se describe en otros ejemplos en la presente, y la remoción del grupo protector de tosilo en el último paso se hizo como se describe en otros ejemplos en la presente.

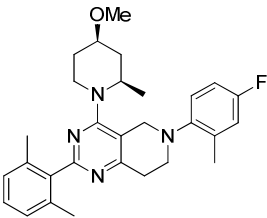
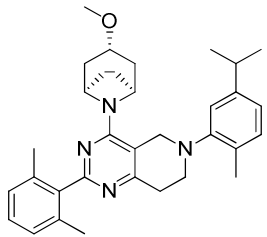
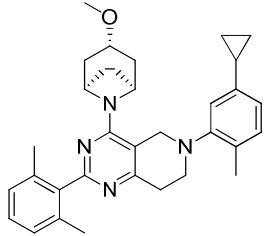
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
21-E		2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidina. ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.58 (s, 1 H), 7.13 - 7.16 (m, 2 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H), 6.97 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.01 - 4.09 (m, 1 H), 3.87 - 3.96 (m, 1 H), 3.79 - 3.87 (m, 1 H), 3.43 - 3.50 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.13 - 3.21 (m, 1 H), 2.98 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 2.80 - 2.94 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.80 - 1.96 (m, 2 H), 1.52 - 1.71 (m, 2 H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 1.15 - 1.25 (m, 9 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 499.4 (M+H) ⁺ .
21-F		2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidina. ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.97 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H) 1.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H) 1.30 - 1.43 (m, 1 H) 1.63 - 1.75 (m, 1 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 2.19 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 2.75 (dd, <i>J</i> = 13.1, 9.9 Hz, 1 H) 2.85 (dt, <i>J</i> = 13.7, 6.9 Hz, 1 H) 2.92 - 3.09 (m, 4 H) 3.22 - 3.38 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H) 3.64 - 3.73 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.88 - 4.09 (m, 2 H) 6.86 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1 H) 6.99 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1 H) 7.06 - 7.19 (m, 3 H) 7.58 (s, 1 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 499.5 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
21-G		2-(2,5-dimetil-fenil)-4-((3S,4S)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) 1.31 - 1.43 (m, 1 H) 1.61 (s, 3 H) 1.65 - 1.75 (m, 1 H) 2.07 - 2.15 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.75 (dd, $J = 13.1, 9.9$ Hz, 1 H) 2.93 - 3.08 (m, 4 H) 3.28 (s, 3 H) 3.29 - 3.40 (m, 2 H) 3.64 - 3.84 (m, 2 H) 3.90 - 4.11 (m, 2 H) 4.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H) 4.78 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H) 6.87 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1 H) 6.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.23 (m, 3 H) 7.58 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 527.4 (M+H) $^+$.
21-H		2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((3S,4S)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.95 (d, $J = 6.82$ Hz, 3 H) 1.31 - 1.42 (m, 1 H) 1.60 (s, 3 H) 1.62 - 1.72 (m, 1 H) 2.05 (s, 6 H) 2.06 - 2.12 (m, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.74 (dd, $J = 13.4, 9.9$ Hz, 1 H) 2.87 - 2.93 (m, 2 H) 2.94 - 3.03 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.35 (dq, $J = 12.2, 6.4$ Hz, 2 H) 3.60 - 3.67 (m, 1 H) 3.73 (d, $J = 13.9$ Hz, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 4.06 - 4.14 (m, 1 H) 4.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H) 4.76 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H) 6.83 - 6.92 (m, 2 H) 7.05 - 7.11 (m, 2 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 527.3 (M+H) $^+$.
21-I		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3S,4S)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.95 (d, $J = 6.57$ Hz, 3 H) 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H) 1.30 - 1.41 (m, 1 H) 1.61 - 1.70 (m, 1 H) 2.05 (s, 6 H) 2.08 - 2.13 (m, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 2.75 (dd, $J = 13.6, 10.0$ Hz, 1 H) 2.82 (dt, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1 H) 2.90 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H) 2.94 - 3.04 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.31 - 3.37 (m, 2 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 3.71 - 3.78 (m, 1 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 4.03 - 4.11 (m, 1 H) 6.86 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H) 6.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.04 - 7.12 (m, 3 H) 7.14 - 7.22 (m, 1 H). MS (ESI+) m/z 499.1 (M+H) $^+$.
21-J		(R)-2-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.32 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.86 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 3.99 - 4.14 (m, 2 H), 3.65 (dt, $J = 10.2, 5.1$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.40 (m, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 3.00 - 3.10 (m, 1 H), 2.98 (dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1 H), 2.91 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.74 - 2.88 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.09 (s, 3H), 1.88 - 2.00 (m, 1 H), 1.47 - 1.62 (m, 1 H), 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 0.96 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 514.4 (M+H) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
21-K		2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 6.82 - 6.90 (m, 2 H), 4.76 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 2 H), 4.50 (dd, J = 5.6, 1.8 Hz, 2 H), 4.08 - 4.17 (m, 1 H), 3.92 - 4.01 (m, 1 H), 3.72 - 3.81 (m, 1 H), 3.41 - 3.49 (m, 1 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.06 - 3.18 (m, 1 H), 2.91 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 1.55 - 1.68 (m, 5 H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 527.4 (M+H) ⁺ .
21-L		2-(2,5-dimetil-fenil)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.58 (d, J = 0.5 Hz, 1 H), 7.09 - 7.20 (m, 3 H), 6.95 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 4.78 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 2 H), 4.52 (dd, J = 5.6, 1.8 Hz, 2 H), 4.08 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 3.42 - 3.50 (m, 1 H), 3.32 - 3.35 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.13 - 3.23 (m, 1 H), 2.98 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.83 - 1.93 (m, 2 H), 1.55 - 1.70 (m, 6 H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 527.4 (M+H) ⁺ .
21-M		(<i>R</i>)-2-(3,5-dimetil-piridin-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.34 (s, 2 H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1 H), 3.95 - 4.14 (m, 2 H), 3.56 - 3.76 (m, 1 H), 3.32 - 3.39 (m, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 3.05 (ddd, J = 13.3, 10.1, 3.2 Hz, 1 H), 2.98 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1 H), 2.91 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.77 - 2.88 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.08 (s, 6 H), 1.89 - 1.97 (m, 1 H), 1.47 - 1.61 (m, 1 H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.96 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 514.3 (M+H) ⁺ .
21-N		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 3 H), 6.68 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.02 - 4.11 (m, 1 H), 3.88 - 3.96 (m, 1 H), 3.74 - 3.79 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.40 - 3.48 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.06 - 3.16 (m, 1 H), 2.96 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H), 1.80 - 1.90 (m, 2 H), 1.54 - 1.67 (m, 2 H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 487.3 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
21-O		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.97 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.88 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.06 - 4.16 (m, 1 H), 3.92 - 4.00 (m, 1 H), 3.82 - 3.92 (m, 1 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 3.32 - 3.39 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 - 3.06 (m, 2 H), 2.85 (quinteto, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.83 - 1.94 (m, 2 H), 1.59 - 1.72 (m, 2 H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 4 H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 7 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 525.1 (M+H) ⁺ .
21-P		6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.02 - 7.11 (m, 3 H), 4.05 - 4.13 (m, 1 H), 3.93 - 4.01 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 2.96 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H), 1.78 - 1.93 (m, 2 H), 1.51 - 1.67 (m, 2 H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 491.0 (M+H) ⁺ .
21-Q		(+)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.58 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.07 - 4.19 (m, 1 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 3.70 - 3.86 (m, 1 H), 3.41 - 3.52 (m, 1 H), 3.34 - 3.40 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.10 - 3.21 (m, 1 H), 2.94 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.82 (quinteto, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.76 - 1.91 (m, 5 H), 1.53 - 1.70 (m, 2 H), 1.09 - 1.27 (m, 10 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 539.4 (M+H) ⁺ ; [α] _D ²⁵ +0.85 (c 1.0, MeOH)..

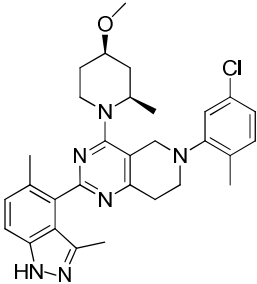
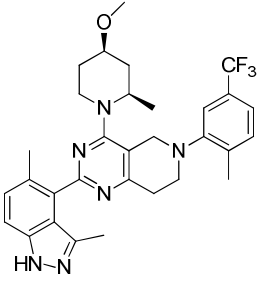
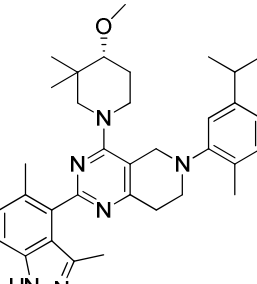
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
21-R		2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.58 (s, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 10.7, 8.2 Hz, 2 H), 6.81 - 6.94 (m, 2 H), 4.78 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.5 Hz, 2 H), 4.51 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 4.08 - 4.21 (m, 1 H), 3.96 - 4.08 (m, 1 H), 3.71 - 3.85 (m, 1 H), 3.42 - 3.51 (m, 1 H), 3.39 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.12 - 3.22 (m, 1 H), 2.95 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 2.43 - 2.47 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.78 - 1.90 (m, 5 H), 1.54 - 1.67 (m, 5 H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 567.3 (M+H)⁺.
21-S		2-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.33 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 4.05 - 4.17 (m, 1 H), 3.95 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1 H), 3.76 - 3.87 (m, 1 H), 3.42 - 3.51 (m, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1 H), 3.32 - 3.37 (m, 2 H), 3.13 - 3.23 (m, 1 H), 2.93 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2 H), 2.83 (dt, <i>J</i> = 13.7, 6.9 Hz, 1 H), 2.18 - 2.29 (m, 7 H), 2.08 (s, 3 H), 1.77 - 1.90 (m, 2 H), 1.55 - 1.71 (m, 3 H), 1.19 - 1.24 (m, 4 H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 7 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 500.3 (M+H)⁺.
21-T		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.05 - 7.12 (m, 2 H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.5 Hz, 1 H), 6.83 (td, <i>J</i> = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 4.03 - 4.12 (m, 1 H), 3.90 - 4.00 (m, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.05 - 3.16 (m, 1 H), 2.98 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2 H), 2.42 - 2.46 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H), 1.78 - 1.93 (m, 2 H), 1.50 - 1.72 (m, 3 H), 1.20 - 1.31 (m, 1 H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 475.3 (M+H)⁺.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
21-U		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.16 - 7.19 (m, 1 H), 7.06 - 7.11 (m, 2 H), 7.03 (td, J = 8.6, 3.0 Hz, 1 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 3.87 - 3.94 (m, 1 H), 3.74 (dt, J = 6.8, 5.5 Hz, 1 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H), 3.24 (s, 4 H), 3.04 - 3.13 (m, 1 H), 2.98 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 2.42 - 2.46 (m, 1 H), 2.27 (s, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.78 - 1.91 (m, 1 H), 1.52 - 1.66 (m, 1 H), 1.22 - 1.26 (m, 0 H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 2 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 475.3 (M+H)⁺.
21-V		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3-<i>endo</i>)-3-metoxi-8-azabicciclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.05 - 7.14 (m, 3 H) 6.99 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 6.89 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 4.52 (br. s., 2 H) 4.03 (s, 2 H) 3.48 (t, J = 4.4 Hz, 1 H) 3.35 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 2.93 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 2.85 (ddd, J = 13.8, 7.1, 7.0 Hz, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.10 (s, 6 H) 2.02 - 2.19 (m, 4 H) 1.87 - 2.01 (m, 4 H) 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 511.4 (M+H)⁺.
21-W		6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((3-<i>endo</i>)-3-metoxi-8-azabicciclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.04 - 7.11 (m, 3 H) 6.86 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 6.72 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1 H) 4.52 (br. s., 2 H) 4.01 (s, 2 H) 3.49 (t, J = 4.3 Hz, 1 H) 3.31 - 3.36 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.10 (s, 6 H) 2.02 - 2.19 (m, 4 H) 1.82 - 2.00 (m, 5 H) 0.91 (dt, J = 10.6, 4.2 Hz, 2 H) 0.61 (dd, J = 5.1, 2.1 Hz, 2 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 509.1 (M+H)⁺.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
21-X		2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((3- <i>endo</i>)-3-metoxi-8-azabiciclo-[3.2.1]-octan-8-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.22 (m, 1 H) 7.1 - 7.14 (m, 2 H) 6.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 6.92 - 6.96 (m, 1 H) 5.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H) 4.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H) 4.49 (br. s., 2 H) 4.05 (s, 2 H) 3.48 - 3.55 (m, 1 H) 3.40 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 3.05 - 3.14 (m, 2 H) 2.38 (s, 3 H) 2.20 (s, 6 H) 2.03 - 2.17 (m, 4 H) 1.89 - 2.02 (m, 4 H) 1.77 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 540.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
21-Y		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((3- <i>endo</i>)-3-metoxi-8-azabiciclo-[3.2.1]-octan-8-il)-2-(5-(trifluoro-metil)-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 7.44 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H) 7.00 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 6.92 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1 H) 6.57 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H) 4.49 (br. s., 2 H) 4.04 (s, 2 H) 3.46 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H) 3.35 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H) 3.25 (s, 3 H) 3.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H) 2.90 (ddd, $J = 13.8, 7.1, 7.0$ Hz, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.00 - 2.16 (m, 4 H) 1.83 - 1.96 (m, 4 H) 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 591.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
21-Z		(S)-6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.22 (br. s., 1 H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.01 - 7.13 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.71 (br. s., 1 H), 3.38 - 3.43 (m, 1 H), 3.34 (br. s., 5 H), 3.13 (br. s., 3 H), 2.95 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.92 - 2.01 (m, 1 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H), 1.63 - 1.74 (m, 1 H), 1.00 (s, 3 H), 0.96 (br. s., 3 H), 0.91 - 0.95 (m, 2 H), 0.62 - 0.69 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 536.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
21-AA		(<i>R</i>)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.15 - 7.20 (m, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 3 H) 6.91 (d, <i>J</i> = 1.52 Hz, 1 H) 6.85 (dd, <i>J</i> = 7.83, 1.52 Hz, 1 H) 4.06 (d, <i>J</i> = 6.06 Hz, 2 H) 3.62 (br. s., 1 H) 3.31 - 3.36 (m, 3 H) 2.95 - 3.07 (m, 2 H) 2.86 - 2.92 (m, 2 H) 2.78 - 2.86 (m, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.04 (s, 6 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 1.49 - 1.62 (m, 1 H) 1.17 (d, <i>J</i> = 7.07 Hz, 6 H) 0.96 (s, 3 H) 0.88 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 513.4 (M+H) ⁺ .
21-AB		(<i>R</i>)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.43 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 2 H) 7.15 - 7.20 (m, 1 H) 7.05 - 7.10 (m, 2 H) 4.13 (q, <i>J</i> = 14.65 Hz, 2 H) 3.64 (d, <i>J</i> = 12.63 Hz, 1 H) 3.40 (t, <i>J</i> = 6.44 Hz, 2 H) 3.33 (dd, <i>J</i> = 13.14, 1.26 Hz, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 2.99 - 3.08 (m, 1 H) 2.97 (dd, <i>J</i> = 8.97, 3.92 Hz, 1 H) 2.88 - 2.95 (m, 2 H) 2.84 (d, <i>J</i> = 12.88 Hz, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.04 (s, 6 H) 1.89 - 1.96 (m, 1 H) 1.49 - 1.60 (m, 1 H) 0.95 (s, 3 H) 0.86 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 539.3 (M+H) ⁺ .
21-AC		(<i>R</i>)-6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.23 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 7.04 - 7.10 (m, 3 H) 4.03 - 4.11 (m, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 3.67 (d, <i>J</i> = 14.15 Hz, 1 H) 3.34 (d, <i>J</i> = 9.60 Hz, 2 H) 2.90 - 3.09 (m, 4 H) 2.85 (d, <i>J</i> = 13.14 Hz, 1 H) 2.53 - 2.58 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.04 (s, 6 H) 1.88 - 1.96 (m, 1 H) 1.49 - 1.61 (m, 1 H) 0.94 (s, 3 H) 0.84 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 505.3 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
21-AD		(<i>R</i>)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 7.14 - 7.23 (m, 2 H) 7.08 (d, J = 7.58 Hz, 2 H) 6.84 - 6.92 (m, 2 H) 4.90 (d, J = 5.56 Hz, 2 H) 4.58 (d, J = 5.56 Hz, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 3.67 (d, J = 15.92 Hz, 1 H) 3.29 - 3.40 (m, 6 H) 3.05 (br. s., 3 H) 2.94 (dd, J = 8.84, 3.79 Hz, 1 H) 2.84 (d, J = 14.40 Hz, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.12 (s, 6 H) 1.90 - 2.01 (m, 1 H) 1.61 - 1.73 (m, 4 H) 0.97 (d, J = 16.93 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 541.3 (M+H) ⁺ .
21-AE		(<i>R</i>)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-mesitil-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.09 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 6.89 (s, 2 H) 6.85 (dd, J = 7.71, 1.39 Hz, 1 H) 3.99 - 4.11 (m, 2 H) 3.58 - 3.68 (m, 1 H) 3.33 (d, J = 6.06 Hz, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 2.95 - 3.06 (m, 2 H) 2.86 - 2.91 (m, 2 H) 2.77 - 2.85 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 2.02 (s, 6 H) 1.93 (dd, J = 13.14, 3.79 Hz, 1 H) 1.49 - 1.61 (m, 1 H) 1.16 (d, J = 6.82 Hz, 6 H) 0.96 (s, 3 H) 0.88 (s, 3 H). MS (ESI+) <i>m/z</i> 527.4 (M+H) ⁺ .
21-AF		(<i>S</i>)-2-(7-fluoro-3-metil-1H-indol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8.25 (br. s., 1 H) 7.22 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1 H) 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 6.98 (d, J = 1.0 Hz, 1 H) 6.88 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 6.76 - 6.86 (m, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 3.50 - 3.67 (m, 1 H) 3.19 - 3.36 (m, 6 H) 2.94 - 3.06 (m, 3 H) 2.69 - 2.91 (m, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 1.82 - 1.95 (m, 1 H) 1.51 - 1.68 (m, 1 H) 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 0.92 (s, 3 H) 0.89 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 556.4 (M+H) ⁺ .

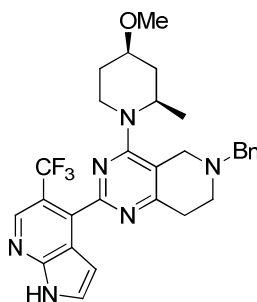
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
21-AG		6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.58 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 4.07 - 4.17 (m, 1 H), 3.99 - 4.07 (m, 1 H), 3.74 - 3.84 (m, 1 H), 3.42 - 3.49 (m, 1 H), 3.34 - 3.39 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.11 - 3.21 (m, 1 H), 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.86 -1.90 (m, 1 H), 1.84 (s, 3 H), 1.56 -1.69 (m, 2 H), 1.24 (br. s., 1 H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 531.2 (M+H)⁺.
21-AH		2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.58 (s, 1 H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.16 - 4.24 (m, 1 H), 4.06 - 4.15 (m, 1 H), 3.75 - 3.82 (m, 1 H), 3.44 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.11 - 3.20 (m, 1 H), 2.95 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.44 -2.47 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.86 -1.90 (m, 2 H), 1.83 (s, 3 H), 1.56 -1.66 (m, 2 H), 1.24 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 565.3 (M+H)⁺.
21-AI		(<i>R</i>)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.57 (s, 1 H) 7.39 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.21 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 7.11 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 6.84 - 6.89 (m, 1 H) 4.02 - 4.17 (m, 2 H) 3.65 (d, J = 13.14 Hz, 1 H) 3.33 - 3.41 (m, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.00 - 3.13 (m, 1 H) 2.98 (dd, J = 8.97, 3.92 Hz, 1 H) 2.89 -2.95 (m, 2 H) 2.77 -2.87 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.49 -1.61 (m, 1 H) 1.18 (d, J = 6.82 Hz, 6 H) 0.96 (s, 3 H) 0.89 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 553.3 (M+H)⁺.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
21-AJ		(<i>R</i>)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.57 (s, 1 H) 7.44 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.39 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 2 H) 7.21 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 4.10 - 4.25 (m, 2 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 3.44 (t, J = 6.19 Hz, 2 H) 3.36 (d, J = 13.64 Hz, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.01 - 3.10 (m, 1 H) 2.98 (dd, J = 9.09, 3.79 Hz, 1 H) 2.93 (t, J = 6.32 Hz, 2 H) 2.85 (d, J = 13.14 Hz, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 1.93 (dd, J = 13.64, 4.04 Hz, 1 H) 1.85 (s, 3 H) 1.49 - 1.61 (m, 1 H) 0.95 (s, 3 H) 0.87 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 579.3 (M+H) ⁺ .
21-AK		2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.05 - 7.12 (m, 2 H), 4.11 - 4.21 (m, 1 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.42 - 3.48 (m, 1 H), 3.40 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.11 (ddd, J = 13.8, 6.6, 4.3 Hz, 1 H), 2.94 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 1.54 - 1.67 (m, 2 H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 525.2 (M+H) ⁺ .
21-AL		2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-etoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.58 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.87 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1 H), 4.08 - 4.18 (m, 1 H), 3.96 - 4.05 (m, 1 H), 3.74 - 3.84 (m, 1 H), 3.55 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.34 - 3.40 (m, 3 H), 3.11 - 3.21 (m, 1 H), 2.94 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.82 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.77 - 1.90 (m, 5 H), 1.55 - 1.66 (m, 2 H), 1.15 - 1.23 (m, 9 H), 1.10 (t, J = 6.9 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 553.5 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
21-AM		(R)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.59 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 3.88 - 4.17 (m, 3 H), 3.43 - 3.57 (m, 1 H), 3.11 - 3.24 (m, 1 H), 2.89 - 3.00 (m, 2 H), 2.77 - 2.88 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.17 (br. s., 3 H), 1.84 - 1.90 (m, 3 H), 1.59 - 1.75 (m, 3 H), 1.52 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 1.13 - 1.21 (m, 9 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 509.4 (M+H) ⁺ .
21-AN		4-ciclopropil-2-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((4S,6R)-6-metil-1-oxa-7-azaespiro-[3.5]-nonan-7-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-benzonitrilo. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 9.76 (br. s., 1H), 7.40 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.54 - 6.67 (m, 2H), 4.36 - 4.50 (m, 2H), 4.31 (d, J = 15.16 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 15.16 Hz, 1H), 3.91 - 4.02 (m, 1H), 3.71 - 3.81 (m, 1H), 3.61 - 3.71 (m, 1H), 3.44 (td, J = 4.71, 13.83 Hz, 1H), 3.12 (ddd, J = 3.03, 10.04, 13.45 Hz, 1H), 2.98 - 3.05 (m, 2H), 2.45 - 2.57 (m, 1H), 2.34 - 2.45 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.97 - 2.08 (m, 1H), 1.86 - 1.94 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.76 - 1.83 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.82 Hz, 3H), 0.94 - 1.02 (m, 2H), 0.61 - 0.68 (m, 2H). MS (ESI+) <i>m/z</i> 560.3 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 22

22-A. 6-bencil-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(5-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.

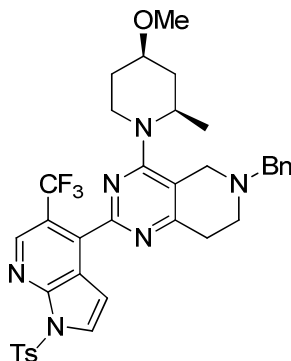


5

El producto se preparó como de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 21-b utilizando 6-bencil-2-cloro-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (190 miligramos, 0.491 milimoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluoro-metil)-1-(tri-isopropil-silil)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (460 miligramos, 0.982 milimoles) Pd(PPh₃)₄ (57 miligramos, 0.049 milimoles), y una solución de NaHCO₃

2M (737 microlitros, 1.47 milimoles). El residuo se purificó por medio de FCC (0 a 5 % de metanol/dicloro-metano (1 % NH_4OH)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 537.0 (M+H)⁺.

22-B. 6-bencil-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(1-tosil-5-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



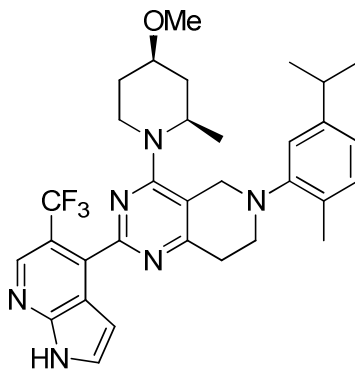
5

A una solución de 6-bencil-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(5-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (214 miligramos, 0.399 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (4 mililitros), se le agregó NaH al 60 % en aceite (32 miligramos, 0.80 milimoles) a 0°C. Después de 20 minutos, se le agregó cloruro de p-toluen-sulfonilo (91 miligramos, 0.48 milimoles), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se apagó con una solución saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de FCC (del 0 al 70 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 691.1 (M+H)⁺.

10

22-C. 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(5-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.

15



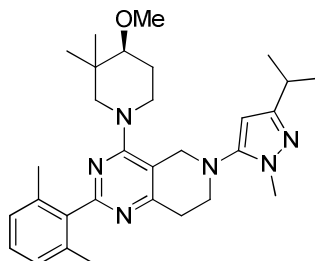
A una solución de 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(1-tosil-5-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (25 miligramos, 0.034 milimoles), preparada como se describe en los Ejemplos 21-c y 21-d, en EtOH (898 microlitros), se le agregó KOH (17.2 miligramos, 0.307 milimoles), y NH_4OH (202 microlitros, 5.12 milimoles). La reacción se calentó a 100°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La reacción se concentró entonces, y el residuo se disolvió en EtOAc y una solución saturada de NH_4Cl . Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de FCC (del 0 al 60 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.24 (br. s., 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.87 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 6.41 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 3.94 - 4.03 (m, 1 H), 3.86 - 3.94 (m, 1 H), 3.44 - 3.50 (m, 1 H), 3.33 - 3.38 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.92 - 3.01 (m, 2 H), 2.84 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1 H), 2.43 - 2.47 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.75 - 1.89 (m, 2 H), 1.61 - 1.72 (m, 2 H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 4 H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 579.1 (M+H)⁺.

20

25

30 Ejemplo 23

23-A. (S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.

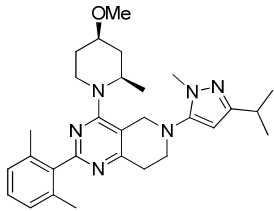
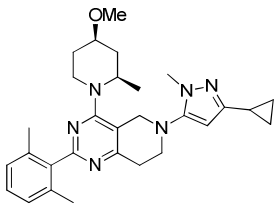
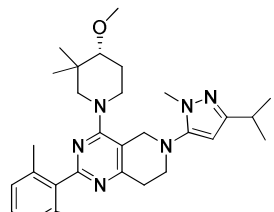


En un frasco de reacción de microondas, (S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (115 miligramos, 0.302 milimoles), preparada mediante un método similar al que se describe en los Ejemplos 21-c y 21-d, se combinó con metil-isobutiril-acetato (65 miligramos, 0.45 milimoles), tolueno (2 mililitros), y DMAP (7 miligramos, 0.060 milimoles). El frasco se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción entonces se diluyó con dicloro-metano (DCM) y agua. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice en columna (10:1, del 0 al 100 % de EtOAc:MeOH/heptanos), para proporcionar la (S)-1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-pentano-1,3-diona. MS (ESI+) *m/z* 493.0 (M+H)⁺

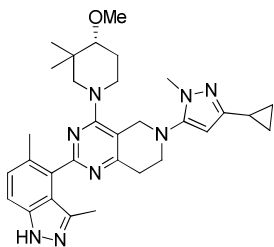
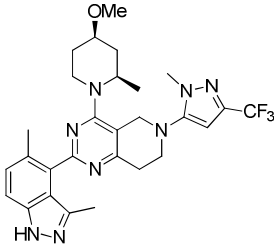
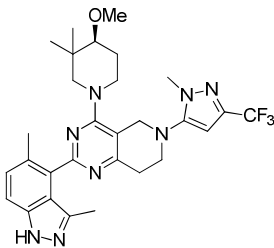
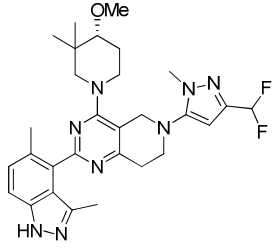
A una solución de reactivo de Lawesson (61 miligramos, 0.15 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), se le agregó piridina (0.050 mililitros), seguida por hidrazina de metilo (9.9 microlitros, 0.19 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos a temperatura ambiente. Se agregó una solución de (S)-1-(2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-pentano-1,3-diona (62 miligramos, 0.13 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), y la reacción se selló inmediatamente y se calentó mediante irradiación con microondas durante 12 minutos a 125°C. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (10:1, del 0 al 5 % de MeOH:NH₄OH/ dicloro-metano, para proporcionar la (S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7.20 (br. s., 1 H), 7.09 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.66 (s, 1 H), 3.98 (d, J = 2.3 Hz, 2 H), 3.68 - 3.76 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 3.31 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.07 (br. s., 1 H), 2.93 - 3.00 (m, 1 H), 2.84 (septeto, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.13 (br. s., 6 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 1.64 - 1.74 (m, 1 H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 0.96 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 503.2 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar. Para los compuestos que contenían un grupo indazol o indol la síntesis se llevó a cabo con el intermediario protector de N-tosilo correspondiente descrito en otros ejemplos en la presente, y la remoción del protector del grupo tosilo en el último paso se hizo como se describe en otros ejemplos en la presente.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
23-B		6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((3S,4S)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.51 - 0.63 (m, 2 H) 0.74 - 0.83 (m, 2 H) 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3 H) 1.29 - 1.42 (m, 1 H) 1.58 - 1.69 (m, 1 H) 1.70 - 1.81 (m, 1 H) 2.01 - 2.10 (m, 1 H) 2.04 (s, 6 H) 2.74 (dd, J = 13.4, 9.9 Hz, 1 H) 2.88 - 3.06 (m, 4 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 3.58 - 3.65 (m, 1 H) 3.72 (d, J = 12.6 Hz, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 5.59 (s, 1 H) 7.03 - 7.11 (m, 2 H) 7.12 - 7.22 (m, 1 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 487.1 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
23-C		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 2 H), 5.68 (s, 1 H), 4.00 - 4.12 (m, 1 H), 3.89 - 4.00 (m, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.37 - 3.48 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.02 - 3.13 (m, 1 H), 2.95 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.76 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H), 2.02 (s, 5 H), 1.78 - 1.91 (m, 2 H), 1.52 - 1.70 (m, 2 H), 1.11 - 1.19 ppm (m, 9 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 489.3 (M+H) ⁺ .
23-D		6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.03 - 7.12 (m, 2 H), 5.59 (s, 1 H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 3.86 - 3.96 (m, 1 H), 3.68 - 3.80 (m, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 3.25 (s, 4 H), 3.02 - 3.13 (m, 1 H), 2.90 - 2.99 (m, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 1.71 - 1.80 (m, 1 H), 1.52 - 1.68 (m, 2 H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.73 - 0.83 (m, 2 H), 0.53 - 0.61 (m, 2 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 487.3 (M+H) ⁺ .
23-E		(<i>R</i>)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina; ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 7.07 (d, J = 7.58 Hz, 2 H) 5.65 (s, 1 H) 3.93 - 4.04 (m, 2 H) 3.70 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 3.28 - 3.37 (m, 6 H) 3.12 (br. s., 1 H) 3.04 (br. s., 2 H) 2.95 (dd, J = 8.59, 3.79 Hz, 1 H) 2.85 (dq, J = 13.86, 6.92 Hz, 2 H) 2.11 (s, 6 H) 1.92 - 2.01 (m, 1 H) 1.63 - 1.75 (m, 1 H) 1.22 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 0.97 (s, 3 H) 0.91 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 503.4 (M+H) ⁺ .

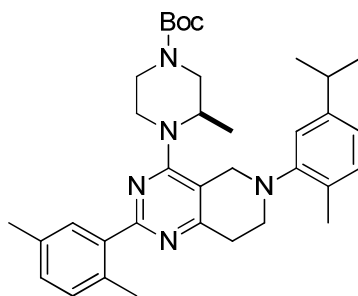
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
23-F		(S)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.95 (br. s., 1 H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.68 (m, 4 H), 3.42 (s, 2 H), 3.31 - 3.37 (m, 5 H), 3.14 (br. s., 2 H), 2.96 (dd, J = 8.2, 3.4 Hz, 1 H), 2.86 (septeto, J = 6.8 Hz, 1 H), 1.93 - 2.02 (m, 1 H), 1.65 - 1.76 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.98 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 557.1 (M+H)$^+$.
23-G		2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.58 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 4.07 - 4.14 (m, 1 H), 3.97 - 4.05 (m, 1 H), 3.75 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 3.33 - 3.38 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.08 - 3.18 (m, 1 H), 2.95 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.76 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.81 - 1.89 (m, 5 H), 1.54 - 1.71 (m, 2 H), 1.12 - 1.19 (m, 9 H); MS (ESI+) m/z 529.4 (M+H)$^+$.
23-H		6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.58 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 4.04 - 4.15 (m, 1 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 3.70 - 3.81 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.07 - 3.20 (m, 1 H), 2.95 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.85 (s, 6 H), 1.70 - 1.79 (m, 1 H), 1.55 - 1.70 (m, 2 H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.73 - 0.85 (m, 2 H), 0.50 - 0.64 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 527.4 (M+H)$^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
23-I		(<i>R</i>)-6-(3-ciclopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.57 (s, 1 H) 7.38 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H) 7.21 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H) 5.52 (s, 1 H) 4.07 - 4.14 (m, 1 H) 3.96 - 4.03 (m, 1 H) 3.67 (d, <i>J</i> = 12.38 Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.33 (br. s., 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.01 - 3.11 (m, 1 H) 2.98 (dd, <i>J</i> = 8.97, 3.92 Hz, 1 H) 2.92 (t, <i>J</i> = 6.06 Hz, 2 H) 2.86 (d, <i>J</i> = 13.14 Hz, 1 H) 2.55 (br. s., 1 H) 2.18 (s, 3 H) 1.94 (d, <i>J</i> = 3.28 Hz, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.70 - 1.80 (m, 1 H) 1.49 - 1.62 (m, 1 H) 0.94 (s, 3 H) 0.84 (s, 3 H) 0.76 - 0.82 (m, 2 H) 0.53 - 0.58 (m, 2 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 541.3 (M+H) ⁺ .
23-J		2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-6-(1-metil-3-(trifluoro-metil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.61 (s, 1 H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 4.13 - 4.26 (m, 1 H), 4.02 - 4.14 (m, 1 H), 3.73 - 3.89 (m, 4 H), 3.37 - 3.51 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.14 - 3.19 (m, 1 H), 2.98 - 3.00 (m, 2 H), 2.89 (s, 1 H), 2.73 (s, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.75 - 1.92 (m, 5 H), 1.52 - 1.75 (m, 2 H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 555.5 (M+H) ⁺ .
23-K		(<i>S</i>)-2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(1-metil-3-(trifluoro-metil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DICLORO-metan- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 4.02 - 4.13 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.67 - 3.76 (m, 1 H), 3.37 - 3.44 (m, 2 H), 3.33 (s, 4 H), 3.02 - 3.23 (br. m, 3 H), 2.87 - 3.01 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.91 - 2.04 (m, 5 H), 1.63 - 1.76 (m, 1 H), 0.97 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 569.4 (M+H) ⁺ .
23-L		(<i>R</i>)-6-(3-(difluoro-metil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.60 (s, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 6.85 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 4.21 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1 H), 4.08 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.66 - 3.71 (m, 1 H), 3.37 - 3.44 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.02 - 3.10 (m, 1 H), 2.92 - 3.01 (m, 3 H), 2.87 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.88 - 1.96 (m, 1 H), 1.86 (s, 3 H), 1.50 - 1.62 (m, 1 H), 0.94 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 551.5 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
23-M		(<i>R</i>)-6-(3-ciclopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-4-(4-etoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.60 (s, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 4.00 (s, 1 H), 3.64 - 3.74 (m, 1 H), 3.59 - 3.64 (m, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.00 - 3.11 (m, 2 H), 2.92 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 2.85 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.82 - 1.92 (m, 4 H), 1.74 (tt, <i>J</i> = 8.4, 5.0 Hz, 1 H), 1.51 - 1.56 (m, 1 H), 1.09 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H), 0.75 - 0.81 (m, 2 H), 0.49 - 0.60 (m, 2 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 555.5 (M+H) ⁺ .
23-N		(<i>R</i>)-2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-4-(4-etoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-(1-metil-3-(trifluoro-metil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.60 (s, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 4.15 - 4.32 (m, 1 H), 4.01 - 4.14 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.70 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 1 H), 3.42 (app q, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2 H), 3.38 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 3.01 - 3.13 (m, 2 H), 2.96 (br. s., 2 H), 2.88 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 3 H), 1.85 (s, 4 H), 1.47 - 1.66 (m, 1 H), 1.03 - 1.17 (m, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.75 - 0.87 (m, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 583.4 (M+H) ⁺ .
23-O		(<i>R</i>)-1-(2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.55 (s, 1 H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 4.39 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1 H), 4.18 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1 H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 10.2, 6.7 Hz, 1 H), 3.73 - 3.79 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.38 (dd, <i>J</i> = 10.0, 8.5 Hz, 1 H), 3.26 - 3.29 (m, 1 H), 3.13 - 3.22 (m, 1 H), 2.76 - 2.97 (m, 2 H), 2.62 - 2.66 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.15 (s, 6 H), 2.00 - 2.09 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 1.64 - 1.76 (m, 1 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 512.3 (M+H) ⁺ .

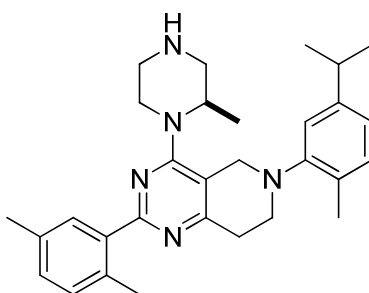
Ejemplo 24

24-A. 4-(2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de (*R*)-terbutilo.



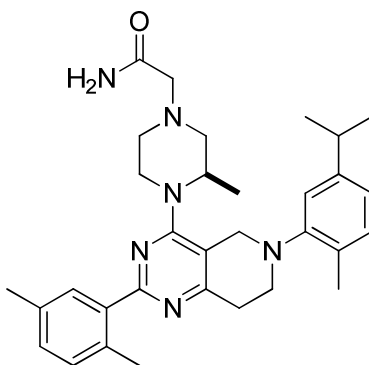
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 21. MS (ESI+) m/z 570.4 (M+H)⁺.

5 24-B. (*R*)-2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(2-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



10 Se trató (*R*)-terbutilo 4-(2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilato (60 miligramos, 0.105 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro) con ácido trifluoro-acético (TFA) (1 mililitro, 13.0 milimoles), a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró entonces para proporcionar la (*R*)-2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(2-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina, la cual se tomó sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) m/z 470.4 (M+H)⁺.

24-C. (*R*)-2-(4-(2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-acetamida.

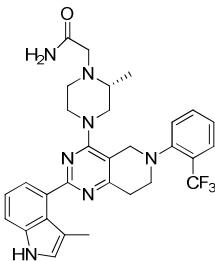
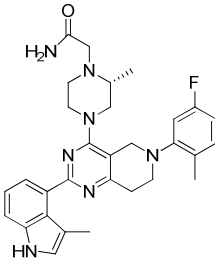
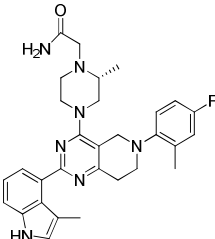
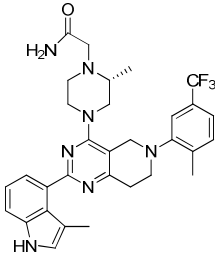


15 Una mezcla de (*R*)-2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(2-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (43 miligramos, 0.053 milimoles), 2-bromo-acetamida (14.6 miligramos, 0.106 milimoles), y DIEA (0.074 mililitros, 0.424 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción entonces se diluyó con EtOAc, y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera. La capa orgánica entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC (C18, acetonitrilo del 15 al 85 % en H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para proporcionar la (*R*)-2-(4-(2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, a 120°C) δ ppm 7.58 (s, 1 H) 7.08 - 7.18 (m, 5 H) 6.99 (d, *J* = 1.64 Hz, 1 H) 6.87 (dd, *J* = 7.71, 1.64 Hz, 1 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 3.89 - 4.01 (m, 2 H) 3.48 - 3.58 (m, 1 H) 3.37 - 3.47 (m, 1 H) 2.97 (t, *J* = 5.87 Hz, 2 H) 2.81 - 2.90 (m, 3 H) 2.78 (d, *J* = 10.36 Hz, 1 H) 2.61 (dd, *J* = 11.62, 1.77 Hz, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.40 (dd, *J* = 11.31, 3.35 Hz, 1 H) 2.23 - 2.34 (m, 4 H) 2.20 (s, 3 H) 1.28 (d, *J* = 6.44 Hz, 3 H) 1.19 (dd, *J* = 6.95, 1.52 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 527.4 (M+H)⁺.

20

25

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

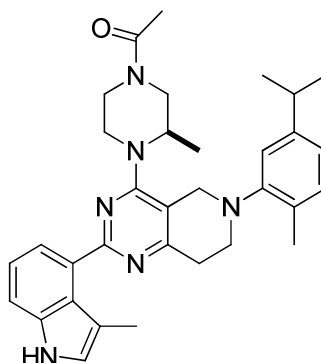
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
24-D		(<i>R</i>)-2-(2-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-acetamida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.93 (br. s., 1 H) 7.68 - 7.82 (m, 3 H) 7.37 - 7.48 (m, 2 H) 7.19 - 7.30 (m, 2 H) 7.05 - 7.18 (m, 3 H) 4.04 (s, 2 H) 3.59 (t, J = 8.84 Hz, 2 H) 3.05 - 3.24 (m, 3 H) 2.97 (t, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.88 (dd, J = 12.63, 8.84 Hz, 1 H) 2.72 - 2.82 (m, 2 H) 2.52 - 2.64 (m, 2 H) 2.40 - 2.47 (m, 1 H) 2.02 (s, 3 H) 0.98 (d, J = 6.06 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 564.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
24-E		(<i>R</i>)-2-(4-(6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.92 (d, J = 1.77 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J = 8.08, 1.01 Hz, 1 H) 7.19 - 7.30 (m, 3 H) 7.08 - 7.16 (m, 3 H) 7.02 (dd, J = 11.24, 2.65 Hz, 1 H) 6.83 (td, J = 8.34, 2.53 Hz, 1 H) 4.01 (s, 2 H) 3.62 (t, J = 11.62 Hz, 2 H) 3.27 - 3.30 (m, 2 H) 3.21 (t, J = 10.11 Hz, 2 H) 3.13 (d, J = 16.17 Hz, 1 H) 2.89 - 3.02 (m, 3 H) 2.77 - 2.85 (m, 2 H) 2.59 - 2.65 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 1.02 (d, J = 6.32 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 528.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
24-F		(<i>R</i>)-2-(4-(6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.93 (br. s., 1 H) 7.42 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.19 - 7.31 (m, 3 H) 7.00 - 7.18 (m, 5 H) 3.97 (br. s., 2 H) 3.61 (br. s., 2 H) 3.17 - 3.29 (m, 4 H) 3.13 (d, J = 16.42 Hz, 1 H) 2.99 (br. s., 3 H) 2.80 (d, J = 14.15 Hz, 2 H) 2.60 (d, J = 1.77 Hz, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 1.02 (br. s., 3 H); MS (ESI+) m/z 528.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
24-G		(<i>R</i>)-2-(2-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2-metil-5-(trifluorometil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-acetamida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.93 (br. s., 1 H) 7.31 - 7.50 (m, 4 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.21 (d, J = 7.07 Hz, 1 H) 7.06 - 7.18 (m, 3 H) 4.02 - 4.17 (m, 2 H) 3.61 (t, J = 11.37 Hz, 2 H) 3.17 - 3.30 (m, 3 H) 3.11 (d, J = 16.17 Hz, 1 H) 2.88 - 3.04 (m, 3 H) 2.81 (d, J = 15.92 Hz, 2 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 2.42 - 2.47 (m, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 1.03 (d, J = 6.06 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 578.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
24-H		(<i>R</i>)-2-(4-(6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.90 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 3 H) 7.07 - 7.17 (m, 3 H) 7.02 (d, <i>J</i> = 8.08 Hz, 1 H) 6.90 (t, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1 H) 4.04 (s, 2 H) 3.58 - 3.66 (m, 2 H) 3.33 - 3.36 (m, 1 H) 3.28 (s, 2 H) 3.17 - 3.25 (m, 1 H) 3.13 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H) 2.97 - 3.03 (m, 2 H) 2.92 (dd, <i>J</i> = 12.76, 8.72 Hz, 1 H) 2.77 - 2.86 (m, 2 H) 2.58 - 2.66 (m, 1 H) 2.16 (d, <i>J</i> = 2.27 Hz, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 1.02 (d, <i>J</i> = 6.06 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 528.4 (M+H) ⁺ .
24-I		(<i>R</i>)-2-(4-(6-(2,4-difluoro-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.90 (s, 1 H) 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.08, 1.01 Hz, 1 H) 7.01 - 7.30 (m, 8 H) 4.13 (s, 2 H) 3.61 (t, <i>J</i> = 11.62 Hz, 2 H) 3.47 (t, <i>J</i> = 6.19 Hz, 2 H) 3.36 (br. s., 1 H) 3.18 - 3.25 (m, 1 H) 3.14 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H) 2.89 - 2.99 (m, 3 H) 2.78 - 2.85 (m, 2 H) 2.65 (br. s., 1 H) 2.00 (s, 3 H) 1.03 (d, <i>J</i> = 6.32 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 532.4 (M+H) ⁺ .
24-J		(<i>R</i>)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8.30 (br. s., 1 H) 7.46 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.22 (t, <i>J</i> = 7.71 Hz, 1 H) 7.15 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 6.98 (d, <i>J</i> = 1.52 Hz, 1 H) 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.58, 1.52 Hz, 1 H) 5.36 (d, <i>J</i> = 7.07 Hz, 2 H) 3.97 - 4.08 (m, 2 H) 3.79 (br. s., 2 H) 3.37 (t, <i>J</i> = 5.43 Hz, 3 H) 3.21 (br. s., 2 H) 3.03 - 3.15 (m, 1 H) 2.81 - 3.03 (m, 3 H) 2.72 (br. s., 1 H) 2.60 (br. s., 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.25 (m, 7 H) 1.14 (d, <i>J</i> = 9.35 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 552.4 (M+H) ⁺ .
24-K		(<i>R</i>)-2-(4-(2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 7.59 (s, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 3 H) 7.03 (d, <i>J</i> = 1.77 Hz, 2 H) 6.91 (dd, <i>J</i> = 7.71, 1.64 Hz, 1 H) 5.77 (br. s., 1 H) 3.93 - 4.04 (m, 2 H) 3.64 (dd, <i>J</i> = 12.63, 2.53 Hz, 2 H) 3.23 - 3.37 (m, 3 H) 3.20 (d, <i>J</i> = 16.67 Hz, 1 H) 3.02 (t, <i>J</i> = 6.06 Hz, 2 H) 2.92 - 2.99 (m, 1 H) 2.83 - 2.91 (m, 2 H) 2.78 (d, <i>J</i> = 16.67 Hz, 1 H) 2.61 - 2.69 (m, 1 H) 2.45 - 2.54 (m, 4 H) 2.35 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 1.22 (d, <i>J</i> = 6.82 Hz, 6 H) 1.07 (d, <i>J</i> = 6.32 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 527.4 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
24-L		(<i>R</i>)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.09 (s, 1 H) 7.50 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.28 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.10 - 7.18 (m, 2 H) 6.99 (s, 1 H) 6.88 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 4.07 - 4.15 (m, 1 H) 3.96 - 4.05 (m, 2 H) 3.52 - 3.60 (m, 1 H) 3.45 (t, J = 11.12 Hz, 1 H) 3.32 - 3.37 (m, 2 H) 3.02 (t, J = 5.31 Hz, 2 H) 2.75 - 2.91 (m, 4 H) 2.63 (d, J = 10.36 Hz, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.38 - 2.46 (m, 1 H) 2.24 - 2.31 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 1.31 (d, J = 6.57 Hz, 3 H) 1.19 (dd, J = 6.95, 1.64 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 553.4 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 25

25-A. (*R*)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona.



5

A una solución de 4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de (*R*)-terbutilo (143 miligramos, 0.191 milimoles), preparado, como se describe en el Ejemplo 17, en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2 mililitros), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró, para dar la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) de (*R*)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(2-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 649.4 (M+H)⁺.

10

La sal de ácido trifluoro-acético (TFA) de (*R*)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(2-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (62 miligramos, 0.095 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), y anhídrido acético (0.014 mililitros, 0.143 milimoles), y se le agregó DIEA (0.133 mililitros, 0.764 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se diluyó con EtOAc, y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó entonces sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la concentración, el residuo resultante se purificó mediante FCC (del 60 al 90 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la (*R*)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona. MS (ESI+) *m/z* 691.4 (M+H)⁺.

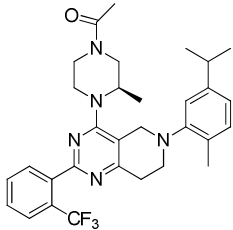
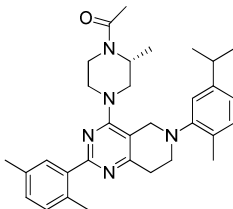
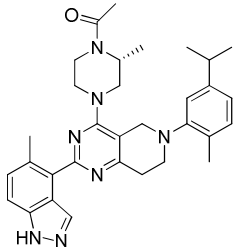
15

La (*R*)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona se disolvió en EtOH (2 mililitros), entonces se le agregó NH₄OH (0.54 mililitros, 13.7 milimoles), seguido por KOH (46 miligramos, 0.821 milimoles). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 1 hora. La reacción entonces se diluyó con EtOAc, y se lavó con salmuera. Después de la concentración, el residuo resultante se purificó mediante HPLC (C18, acetonitrilo del 15 al 85 % en H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para proporcionar la (*R*)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 9.15 (br. s., 1 H) 7.46 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.26 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J = 16.29, 7.96 Hz, 2 H) 7.06 (d, J = 13.64 Hz, 2 H) 6.91 (dd, J = 7.58, 1.52 Hz, 1 H) 3.98 - 4.16 (m, 4 H) 3.46 - 3.67 (m, 2 H) 3.26 - 3.46 (m, 4 H) 2.84 - 3.13 (m, 4 H) 2.26 (s, 3 H) 2.00 - 2.06 (m, 6 H) 1.23 (d, J = 6.82 Hz, 6 H) 1.11 - 1.21 (m, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 537.4 (M+H)⁺.

25

30 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

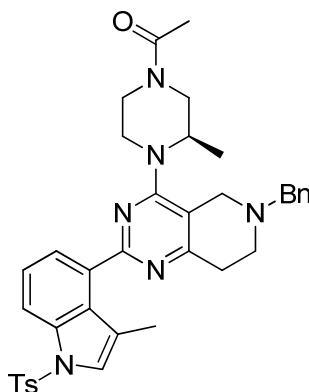
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
25-B		(R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-etanona. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.91 (s, 1 H) 7.40 - 7.43 (m, 1 H) 7.24 (d, J = 6.57 Hz, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 3 H) 7.03 (br. s., 1 H) 6.87 (dd, J = 7.71, 1.39 Hz, 1 H) 4.24 - 4.70 (m, 1 H) 4.03 - 4.22 (m, 2 H) 3.70 - 3.86 (m, 3 H) 3.33 - 3.49 (m, 2 H) 3.04 - 3.17 (m, 1 H) 2.78 - 3.04 (m, 5 H) 2.23 (s, 3 H) 1.96 - 2.05 (m, 6 H) 1.31 (d, J = 7.07 Hz, 1 H) 1.20 (m 8 H); MS (ESI+) m/z 537.4 (M+H) $^+$.
25-C		(R)-1-(4-(6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.90 (s, 1 H) 7.41 (dd, J = 7.96, 1.14 Hz, 1 H) 7.22 (d, J = 6.57 Hz, 1 H) 7.05 - 7.16 (m, 3 H) 6.86 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 6.69 (dd, J = 7.83, 1.52 Hz, 1 H) 3.98 - 4.22 (m, 4 H) 3.70 - 3.83 (m, 1 H) 3.45 - 3.70 (m, 2 H) 3.32 - 3.43 (m, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 1 H) 2.88 - 3.07 (m, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 1.98 - 2.06 (m, 6 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 1.06 - 1.20 (m, 3 H) 0.88 - 0.95 (m, 2 H) 0.59 - 0.65 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 535.4 (M+H) $^+$.
25-D		1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.84 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.73 - 7.79 (m, 2 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H) 7.10 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.00 (d, J = 1.26 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J = 7.58, 1.52 Hz, 1 H) 4.01 (s, 2 H) 3.54 (dd, J = 6.32, 3.28 Hz, 4 H) 3.42 - 3.48 (m, 2 H) 3.38 (d, J = 6.06 Hz, 2 H) 2.97 (t, J = 5.81 Hz, 2 H) 2.85 (dt, J = 13.83, 6.85 Hz, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 1.19 (d, J = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 538.1 (M+H) $^+$.
25-E		(R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-etanona. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.79 (d, J = 7.58 Hz, 2 H) 7.67 (t, J = 7.45 Hz, 1 H) 7.59 (t, J = 7.58 Hz, 1 H) 7.14 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.92 (dd, J = 7.83, 1.52 Hz, 1 H) 3.93 - 4.15 (m, 3 H) 3.59 - 3.82 (m, 2 H) 3.43 - 3.59 (m, 1 H) 3.25 - 3.43 (m, 3 H) 3.16 (br. s., 2 H) 2.97 - 3.11 (m, 1 H) 2.84 - 2.97 (m, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.06 (d, J = 8.84 Hz, 3 H) 1.20 - 1.35 (m, 10 H); MS (ESI+) m/z 552.2 (M+H) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
25-F		(R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(2-(trifluorometil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.72 - 7.79 (m, 2 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 7.10 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 6.87 (dd, J = 7.71, 1.39 Hz, 1 H) 3.94 - 4.18 (m, 4 H) 3.52 - 3.70 (m, 2 H) 3.43 (dd, J = 13.14, 3.79 Hz, 1 H) 3.37 (br. s., 1 H) 3.17 - 3.27 (m, 1 H) 2.90 - 3.03 (m, 3 H) 2.78 - 2.90 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 1.96 - 2.07 (m, 3 H) 1.05 - 1.22 (m, 9 H); MS (ESI+) m/z 552.3 (M+H)$^+$.
25-G		(R)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-etanona. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, a 100°C) δ ppm 7.63 (s, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 3 H) 7.00 (s, 1 H) 6.87 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 4.46 (br. s., 1 H) 3.94 - 4.15 (m, 3 H) 3.83 (d, J = 12.76 Hz, 1 H) 3.70 (d, J = 13.64 Hz, 1 H) 3.24 - 3.43 (m, 3 H) 3.18 (dd, J = 13.20, 3.47 Hz, 1 H) 3.04 (d, J = 1.77 Hz, 1 H) 2.79 - 2.92 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 1.16 - 1.31 (m, 9 H); MS (ESI+) m/z 512.4 (M+H)$^+$.
25-H		(R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-etanona. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.02 (br. s., 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.52 (d, J = 7.07 Hz, 1 H) 7.30 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 6.99 - 7.21 (m, 2 H) 6.88 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 4.17 (d, J = 14.91 Hz, 3 H) 3.85 (br. s., 1 H) 3.77 (d, J = 12.13 Hz, 2 H) 3.39 - 3.53 (m, 1 H) 3.27 (br. s., 2 H) 3.12 (br. s., 1 H) 3.05 (br. s., 2 H) 2.93 - 3.02 (m, 1 H) 2.87 (dt, J = 13.64, 6.82 Hz, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.03 (d, J = 17.68 Hz, 3 H) 1.31 (d, J = 5.31 Hz, 1 H) 1.09 - 1.26 (m, 8 H); MS (ESI+) m/z 538.4 (M+H)$^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
25-I		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , a 120°C) δ ppm 7.62 (s, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 3 H) 6.98 (d, J = 1.89 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J = 7.64, 1.83 Hz, 1 H) 4.00 - 4.21 (m, 3 H) 3.93 (br. s., 1 H) 3.76 (br. s., 1 H) 3.51 - 3.59 (m, 1 H) 3.32 - 3.42 (m, 4 H) 3.24 (br. s., 1 H) 3.01 (t, J = 6.19 Hz, 2 H) 2.85 - 2.95 (m, 4 H) 2.34 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 1.22 (d, J = 6.95 Hz, 6 H) 1.17 (d, J = 6.44 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 512.4 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 26

26-A. (*R*)-1-(4-(6-bencil-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona.



5

Una mezcla de 6-bencil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (0.655 gramos, 1.89 milimoles), 2,2,2-trifluoro-acetato de (*R*)-1-(3-metil-piperazin-1-il)-etanona (1 gramo, 2.84 milimoles), y DIEA (2.65 mililitros, 15.2 milimoles) en i-PrOH (25 mililitros) se calentó a 80°C durante 48 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc, y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó entonces sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se filtró para remover el sólido. El filtrado se concentró y se purificó mediante FCC (metanol del 0 al 5 % en dicloro-metano), para proporcionar la (*R*)-1-(4-(6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona. MS (ESI+) *m/z* 400.3 (M+H)⁺.

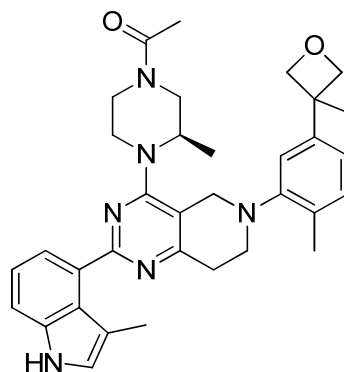
10

Una mezcla de (*R*)-1-(4-(6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona (0.27 gramos, 0.675 milimoles), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indol (0.305 gramos, 0.743 milimoles), y Na₂CO₃ acuoso 2 M (1.1 mililitros, 2.19 milimoles) en DME (3 mililitros) se desgasificó mediante burbujeo con argón. Entonces se le agregó Pd(PPh₃P)₄ (0.117 gramos, 0.101 milimoles) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 1.5 horas. La reacción se filtró y se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con Na₂CO₃ acuoso saturado y salmuera, y entonces se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante FCC (del 5 al 70 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la (*R*)-1-(4-(6-bencil-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona. MS (ESI+) *m/z* 649.3 (M+H)⁺.

15

20

26-B. (*R*)-1-(3-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona.



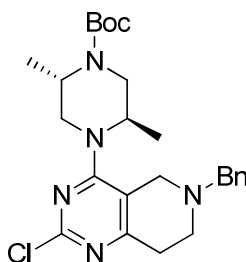
Una mezcla de (*R*)-1-(4-(6-bencil-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona (0.35 gramos, 0.539 milimoles), ácido acético (0.154 mililitros, 2.70 milimoles), tetrahidrofurano (THF) (9 mililitros), y H₂O (3 mililitros) se desgasificó por medio de vacío y recarga con gas de nitrógeno (2 veces). Entonces se le agregó Pd(OH)₂/carbono molar al 20 % (0.114 gramos, 0.162 milimoles), y la mezcla se desgasificó por medio de vacío y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ por medio de un globo durante 2 horas, y entonces se filtró. La solución entonces se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró, para proporcionar la (*R*)-1-(3-metil-4-(2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona, la cual se utilizó sin la necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 559.3 (M+H)⁺.

Una mezcla de (*R*)-1-(3-metil-4-(2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona (0.155 gramos, 0.278 milimoles), 2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil-trifluoro-metan-sulfonato (0.086 gramos, 0.278 milimoles) preparado como se describe en el Ejemplo de ref. 13, carbonato de cesio (0.272 gramos, 0.834 milimoles), y aducto de cloro-(2-diciclohexil-fosfino-2'-4'-6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)-[2-(2-amino-etil)-fenil]-paladio(II)-metil-terbutil-éter (CAS#1028276-56-5) (0.031 gramos, 0.042 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (4 mililitros) se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 3 horas. La reacción entonces se filtró y se concentró, el residuo resultante se purificó mediante FCC (del 60 al 100 % de EtOAc/DCM), para proporcionar la (*R*)-1-(3-metil-4-(2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona. MS (ESI+) *m/z* 719.3 (M+H)⁺.

Una mezcla de (*R*)-1-(3-metil-4-(2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona (0.104 gramos, 0.145 milimoles), hidróxido de amonio al 30 % (0.854 mililitros, 21.70 milimoles), y KOH (0.073 gramos, 1.302 milimoles) en EtOH (4 mililitros) se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró y se purificó parcialmente mediante FCC (metanol del 0 al 6 % en dicloro-metano). La purificación adicional con HPLC (C18, CH₃CN del 15 al 85 % en H₂O con NH₄OH al 0.1 %) proporcionó la (*R*)-1-(3-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ a 120°C) δ ppm 10.50 (br. s., 1 H) 7.42 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.25 (d, J = 7.20 Hz, 1 H) 7.19 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 2 H) 6.97 (s, 1 H) 6.90 (d, J = 7.96 Hz, 1 H) 4.79 (d, J = 5.43 Hz, 2 H) 4.53 (d, J = 5.05 Hz, 2 H) 4.05 - 4.19 (m, 3 H) 3.91 (br. s., 1 H) 3.75 (br. s., 1 H) 3.56 (d, J = 13.26 Hz, 1 H) 3.22 - 3.48 (m, 5 H) 3.00 (t, J = 5.62 Hz, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 1.99 - 2.04 (m, 3 H) 1.65 (s, 3 H) 1.17 (d, J = 6.44 Hz, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 565.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

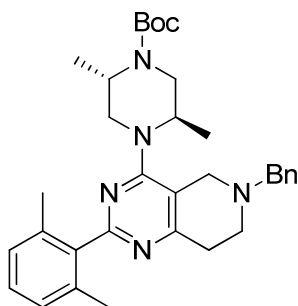
27-A. 4-(6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(trans)-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo racémico.



Una mezcla de 6-bencil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (2.0 gramos, 6.80 milimoles), diclorhidrato de (*trans*)-2,5-dimetil-piperazina (7.63 gramos, 40.8 milimoles), DIEA (15.4 mililitros, 88 milimoles), y iPrOH (180 mililitros) se calentó a 80°C durante 3.5 días. En este tiempo la reacción se diluyó con dietil-éter y el sólido se removió mediante filtración. El filtrado se lavó entonces con salmuera y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró, para proporcionar 6-bencil-2-cloro-4-(*trans*)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina racémica cruda, la cual, entonces se llevó al siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 372.2 (M+H)⁺

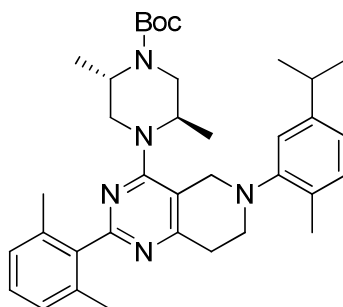
Una solución de 6-bencil-2-cloro-4-(*trans*)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina racémica (2.53 gramos, 6.80 milimoles), Boc₂O (2.26 gramos, 10.2 milimoles), DIEA (3.6 mililitros, 20.4 milimoles), y dicloro-metano (DCM) (30 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en este punto la reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo entonces se purificó mediante FCC (del 10 al 50 % de EtOAc/heptano), para dar el 4-(6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(*trans*)-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo racémico. MS (ESI+) *m/z* 472.2 (M+H)⁺.

27-B. 4-(6-bencil-2-(2,6-dimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(*trans*)-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo racémico.



A una solución de 4-(6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(*trans*)-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo racémico (0.54 gramos, 1.14 milimoles) en DME (9 mililitros), se le agregó ácido 2,6-dimetil-fenil-borónico (0.257 gramos, 1.72 milimoles), Pd(Ph₃P)₄ (0.198 gramos, 0.172 milimoles), y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1.9 mililitros). La reacción se calentó a 140°C en un reactor de microondas durante 1.75 horas. La reacción se filtró y se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó y entonces se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo entonces se purificó mediante FCC (del 55 al 80 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 542.5 (M+H)⁺.

27-C. 4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(*trans*)-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo racémico.

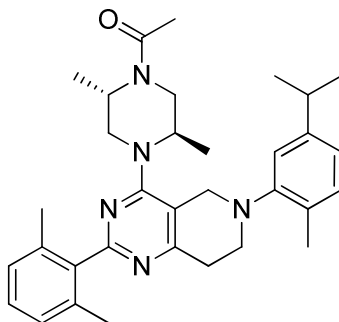


A una solución de 4-(6-bencil-2-(2,6-dimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(*trans*)-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo racémico (0.43 gramos, 0.794 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (9 mililitros), y agua (3 mililitros), se le agregó ácido acético (227 microlitros, 3.97 milimoles), y Pd(OH)₂ sobre carbón al 20 % (húmedo al 50 %) (0.167 gramos, 0.238 milimoles). El matraz se evacuó y se purgó con gas de hidrógeno, y entonces puso bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora la mezcla se filtró sobre Celite®, y el cojín de Celite® se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y entonces la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para obtener 4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(*trans*)-2,5-dimetil-

piperazin-1-carboxilato de terbutilo racémico. MS (ESI+) m/z 452.3 (M+H)⁺.

A una solución de 4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(trans)-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo racémico (0.187 gramos, 0.414 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (4 mililitros), se le agregaron 5-isopropil-2-metil-fenil-trifluoro-metan-sulfonato (0.175 gramos, 0.620 milimoles) preparado como se describe en el Ejemplo de ref. 15, Cs₂CO₃ (0.404 gramos, 1.24 milimoles), y aducto de cloro-(2-diciclohexil-fosfino-2'-4'-6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)-[2-(2-amino-etil)-fenil]-paladio(II)-metil-terbutil-éter (0.046 miligramos, 0.062 milimoles). La reacción se purgó con argón y se calentó a 130°C durante 3 horas en un reactor de microondas. La mezcla se concentró entonces, y el residuo se purificó por medio de FCC (del 10 al 35 % de EtOAc/heptano), para dar el 4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(trans)-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo racémico. MS (ESI+) m/z 584.4 (M+H)⁺.

27-D. 1-(4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(trans)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanona racémica.



A una solución de 4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(trans)-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo racémico (0.227 gramos, 0.389 milimoles), y dicloro-metano (DCM) (3 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1 mililitro). Después de 25 minutos se le agregó una alícuota de 0.5 mililitros adicional de ácido trifluoro-acético (TFA). Después de 1 hora más, la reacción se concentró bajo presión reducida, para dar la 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((trans)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina como una sal de ácido trifluoro-acético. MS (ESI+) m/z 484.4 (M+H)⁺.

A una solución de la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) de la sal de ácido trifluoro-acético de 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((trans)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (0.113 gramos, 0.233 milimoles), DIEA (0.33 mililitros, 1.87 milimoles), y dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), se le agregó Ac₂O (0.044 mililitros, 0.467 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes que se diluyera con EtOAc. La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y luego con salmuera, antes las capas orgánicas se separaron y entonces se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo entonces se purificó mediante FCC (del 35 al 45 % de EtOAc/heptano), para dar la 1-(4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(trans)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanona racémica. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, a 100°C) δ ppm 7.14 - 7.19 (m, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 3 H) 6.91 (d, J = 1.39 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J = 7.71, 1.52 Hz, 1 H) 4.29 (dt, J = 6.22, 3.27 Hz, 1 H) 4.12 - 4.18 (m, 1 H) 4.00 - 4.07 (m, 1 H) 3.50 - 3.58 (m, 1 H) 3.41 - 3.47 (m, 1 H) 3.39 (t, J = 6.19 Hz, 2 H) 2.93 (br. s., 4 H) 2.84 (dt, J = 13.80, 6.93 Hz, 1 H) 2.52 (br. s., 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.08 (s, 6 H) 2.01 (s, 3 H) 1.19 (dd, J = 6.95, 2.40 Hz, 6 H) 1.10 - 1.17 (m, 6 H); MS (ESI+) m/z 526.4 (M+H)⁺.

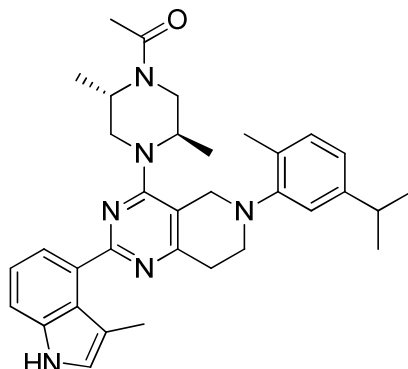
Entonces la 1-(4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(trans)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanona racémica se separó mediante HPLC quiral (Columna WhelkO; EtOH al 40 %/heptanos; 1.2 mililitros / minuto para dar los dos siguientes compuestos:

27-E. Enantiómero-1: R_t 9.78 minutos, (Columna WhelkO1 20 x 250 milímetros, EtOH al 50 % en heptano). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, a 120 °) δ ppm 7.14 - 7.19 (m, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 3 H) 6.92 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 6.87 (dd, J = 7.77, 1.58 Hz, 1 H) 4.40 (br. s., 1 H) 4.27 - 4.34 (m, 1 H) 4.10 - 4.19 (m, 1 H) 4.01 - 4.10 (m, 1 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.37 - 3.48 (m, 4 H) 2.94 (t, J = 6.25 Hz, 2 H) 2.86 - 2.89 (m, 1 H) 2.82 (br. s., 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.09 (s, 6 H) 2.01 (s, 3 H) 1.20 (dd, J = 6.95, 2.02 Hz, 6 H) 1.15 (dd, J = 12.82, 6.63 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 526.4 (M+H)⁺.

27-F. Enantiómero-2: R_t 14.69 minutos, (Columna WhelkO1 20 x 250 milímetros, EtOH al 50 % en heptano). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 120°C) δ ppm 7.14 - 7.19 (m, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 3 H) 6.92 (s, 1 H) 6.87 (dd, J = 7.77, 1.45 Hz, 1 H) 4.34 - 4.49 (m, 1 H) 4.30 (dt, J = 6.76, 3.44 Hz, 1 H) 4.10 - 4.19 (m, 1 H) 4.01 - 4.10 (m, 1 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.37 - 3.48 (m, 4 H) 2.94 (t, J = 6.13 Hz, 2 H) 2.81 - 2.84 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.09 (s, 6 H) 2.01 (s, 3 H) 1.20 (dd, J = 6.88, 1.96 Hz, 6 H) 1.15 (dd, J = 12.82, 6.63 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 526.4 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar.

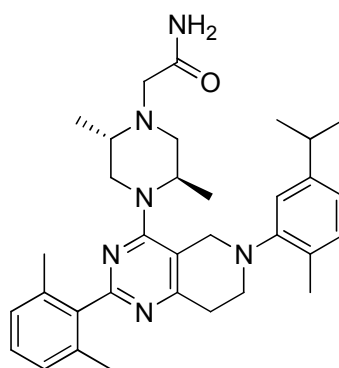
27-G. 1-((trans)-4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanona racémica.



5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm 10.58 (br. s., 1 H) 7.41 (d, J = 8.21 Hz, 1 H) 7.23 - 7.25 (m, 1 H) 7.08 - 7.13 (m, 3 H) 6.97 (s, 1 H) 6.87 (dd, J = 8.08, 1.26 Hz, 1 H) 4.33 (d, J = 4.67 Hz, 1 H) 4.09 - 4.17 (m, 1 H) 4.00 - 4.09 (m, 1 H) 3.54 (br. s., 2 H) 3.39 (t, J = 6.51 Hz, 2 H) 2.97 - 3.02 (m, 5 H) 2.81 - 2.90 (m, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 1.99 - 2.08 (m, 6 H) 1.14 - 1.23 (m, 12 H). MS (ESI+) m/z 551.4 (M+H) $^+$.

Ejemplo 28

10 28-A. 2-(-4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(trans)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-acetamida racémica.



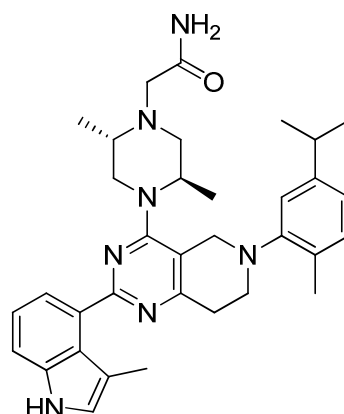
15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a aquellos descritos en los Ejemplos 24 y 28 anteriores. MS (ESI+) m/z 541.3 (M+H) $^+$. Entonces la 2-(-4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(trans)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-acetamida racémica se separó mediante HPLC quiral (columna Cel-LUX2; EtOH al 30 %/heptanos; 1.2 mililitros/minuto), para dar los dos enantiómeros correspondientes:

20 28-B. Enantiómero-1: R_t 11.83 minutos, (Columna Cel-LUX2 20 x 250 milímetros, EtOH al 30 % en heptano). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.14 - 7.21 (m, 2 H) 7.10 (t, J = 7.83 Hz, 4 H) 6.83 - 6.91 (m, 2 H) 4.01 - 4.13 (m, 2 H) 3.88 (br. s., 1 H) 3.32 - 3.42 (m, 3 H) 2.95 - 3.02 (m, 1 H) 2.91 (d, J = 9.09 Hz, 4 H) 2.83 (dt, J = 12.88, 6.19 Hz, 3 H) 2.24 - 2.30 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.03 (s, 6 H) 1.16 (dd, J = 6.82, 3.28 Hz, 6 H) 1.11 (d, J = 6.32 Hz, 3 H) 0.96 (d, J = 6.32 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 541.4 (M+H) $^+$.

25 28-C. Enantiómero-2: R_t 16.10 minutos, (Columna Cel-LUX2 20 x 250 milímetros, EtOH al 30 % en heptano). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.15 - 7.21 (m, 2 H) 7.10 (t, J = 7.83 Hz, 4 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 4.01 - 4.12 (m, 2 H) 3.88 (br. s., 1 H) 3.33 - 3.42 (m, 3 H) 2.95 - 3.01 (m, 1 H) 2.91 (d, J = 9.09 Hz, 4 H) 2.79 - 2.86 (m, 3 H) 2.27 (dd, J = 11.37, 5.81 Hz, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.03 (s, 6 H) 1.16 (dd, J = 6.82, 3.28 Hz, 6 H) 1.11 (d, J = 6.32 Hz, 3 H) 0.96 (d, J = 6.32 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 541.4 (M+H) $^+$.

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar.

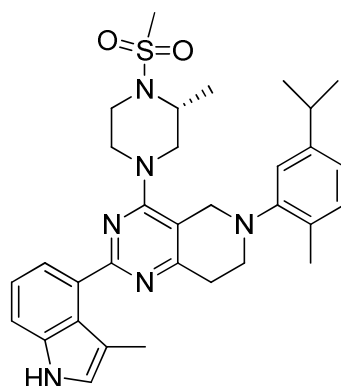
28-D. 2-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)(trans)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-acetamida racémica.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.90 (s, 1 H) 7.42 (dd, J = 8.08, 1.01 Hz, 1 H) 7.20 - 7.23 (m, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 5 H) 6.94 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 6.87 (dd, J = 7.83, 1.52 Hz, 1 H) 3.99 - 4.12 (m, 2 H) 3.89 - 3.97 (m, 1 H) 3.34 - 3.44 (m, 3 H) 3.00 - 3.10 (m, 1 H) 2.89 - 3.00 (m, 4 H) 2.79 - 2.88 (m, 3 H) 2.28 (dd, J = 11.75, 5.68 Hz, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 1.18 (dd, J = 6.82, 3.03 Hz, 6 H) 1.14 (d, J = 6.32 Hz, 3 H) 0.98 (d, J = 6.32 Hz, 3 H). MS (ESI+) *m/z* 566.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

(*R*)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(metil-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina.

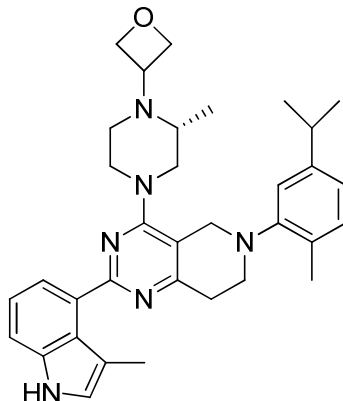


Una mezcla de (*R*)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (52 miligramos, 0.080 milimoles), preparada de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 25, cloruro de metan-sulfonilo (0.01 mililitros, 0.096 milimoles), y DIEA (0.042 mililitros, 0.240 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de FCC (del 5 al 50 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la (*R*)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(metil-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 727.4 (M+H)⁺.

A una solución de (*R*)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(metil-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (40 miligramos, 0.055 milimoles) en metanol (MeOH) (4 mililitros), se le agregaron NH₄OH (0.325 mililitros, 8.25 milimoles), y KOH (27.8 miligramos, 0.495 milimoles). La mezcla se calentó en un reactor de microondas 100°C durante 1 hora. La mezcla entonces se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de FCC (del 0 al 45 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la (*R*)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(metil-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.91 (d, J = 2.02 Hz, 1 H) 7.40 - 7.43 (m, 1 H) 7.24 (dd, J = 7.33, 1.01 Hz, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 3 H) 7.02 (d, J = 1.26 Hz, 1 H) 6.87 (dd, J = 7.83, 1.26 Hz, 1 H) 4.03 - 4.16 (m, 3 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 3.56 (d, J = 12.88 Hz, 1 H) 3.33 - 3.42 (m, 2 H) 3.23 - 3.28 (m, 1 H) 3.14 (dd, J = 12.88, 3.54 Hz, 1 H) 2.92 - 3.06 (m, 6 H) 2.79 - 2.90 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 1.32 (d, J = 6.82 Hz, 3 H) 1.19 (dd, J = 6.95, 1.89 Hz, 6 H); MS (ESI+) *m/z* 573.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

30-A. (R)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.

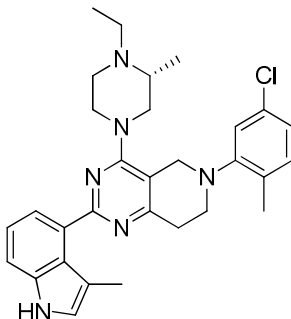


- 5 Una mezcla de (R)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (53 miligramos, 0.082 milimoles), oxetan-3-ona (17.6 miligramos, 0.245 milimoles), y Na(AcO)₃BH (51.9 miligramos, 0.245 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. En este punto material de partida se quedó de tal manera que se agregaron oxetan-3-ona (17.7 miligramos, 0.245 milimoles), y Na(AcO)₃BH (51.9 miligramos, 0.245 milimoles) adicionales y la reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó entonces sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (del 5 al 65 % de EtOAc/heptano), para proporcionar (R)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 705.5 (M+H)⁺.

- 15 El producto crudo se disolvió entonces producto en metanol (MeOH) (4 mililitros). Se le agregaron NH₄OH (0.50 mililitros, 12.8 milimoles), y KOH (43.0 miligramos, 0.766 milimoles). La mezcla se calentó entonces en un reactor de microondas a 100°C durante 45 minutos antes que se filtrara y se concentrara. Entonces el residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 45 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la (R)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.90 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J = 8.08, 1.01 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J = 7.33, 1.01 Hz, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 3 H) 6.98 (d, J = 1.26 Hz, 1 H) 6.87 (dd, J = 7.71, 1.39 Hz, 1 H) 4.45 - 4.56 (m, 4 H) 3.96 - 4.07 (m, 2 H) 3.71 (quinteto, J = 6.88 Hz, 1 H) 3.42 - 3.57 (m, 2 H) 3.36 (s, 1 H) 3.20 - 3.27 (m, 1 H) 3.00 - 3.10 (m, 1 H) 2.96 (t, J = 5.81 Hz, 2 H) 2.79 - 2.88 (m, 1 H) 2.67 - 2.73 (m, 1 H) 2.55 (d, J = 3.79 Hz, 1 H) 2.43 - 2.48 (m, 1 H) 2.16 - 2.25 (m, 4 H) 2.03 (s, 3 H) 1.18 (d, J = 6.82 Hz, 6 H) 0.90 (d, J = 6.32 Hz, 3 H; MS (ESI+) *m/z* 551.4 (M+H)⁺.

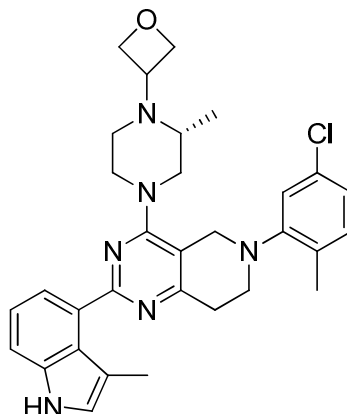
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

- 25 30-B. (R)-6-(5-cloro-2-metil-fenil)-4-(4-etil-3-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.90 (s, 1 H) 7.41 (dd, J = 8.08, 1.01 Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 3 H) 7.04 - 7.16 (m, 3 H) 4.03 (s, 2 H) 3.58 - 3.66 (m, 1 H) 3.55 (d, J = 12.63 Hz, 1 H) 3.31 - 3.36 (m, 3 H) 3.12 - 3.22 (m, 1 H) 2.87 - 3.02 (m, 3 H) 2.77 - 2.86 (m, 1 H) 2.68 - 2.77 (m, 1 H) 2.31 - 2.36 (m, 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 1.02 (d, J = 6.32 Hz, 3 H) 0.96 (t, J = 7.20 Hz, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 515.3/517.4 (M+H)⁺.

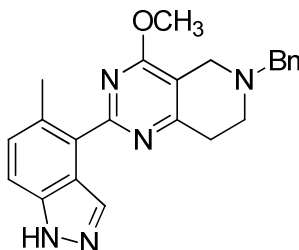
30-C. (R)-6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.90 (s, 1 H) 7.39 - 7.42 (m, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 3 H) 7.04 - 7.16 (m, 3 H) 4.44 - 4.57 (m, 4 H) 4.02 (s, 2 H) 3.71 (t, J = 6.95 Hz, 1 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.47 (dd, J = 12.00, 1.39 Hz, 1 H) 3.31 - 3.36 (m, 1 H) 3.21 - 3.27 (m, 1 H) 2.95 - 3.08 (m, 3 H) 2.67 - 2.70 (m, 1 H) 2.45 (dd, J = 3.54, 1.52 Hz, 1 H) 2.14 - 2.26 (m, 5 H) 2.03 (d, J = 0.76 Hz, 3 H) 0.88 (d, J = 6.32 Hz, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 543.3/545.3 (M+H)⁺.

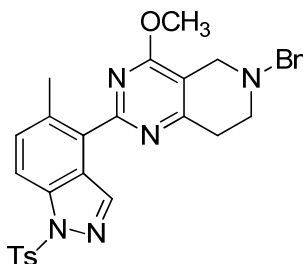
Ejemplo 31

31-A. 6-bencil-4-metoxi-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Una mezcla de 6-bencil-2-cloro-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (1.09 gramos, 3.75 milimoles), ácido (5-metil-1H-indazol-4-il)-borónico (600 miligramos, 3.41 milimoles), Pd(PPh₃)₄ (197 miligramos, 0.170 milimoles), y Na₂CO₃ (2 M, 5.97 mililitros, 11.9 milimoles) en DME (11 mililitros) se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 20 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la 6-bencil-4-metoxi-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 386.2 (M+H)⁺.

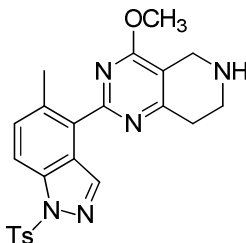
31-B. 6-bencil-4-metoxi-2-(5-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



La 6-bencil-4-metoxi-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (2.00 gramos, 5.19 milimoles), se le agregó a una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 415 miligramos, 10.4 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros) a 0°C. Después de 20 minutos, se le agregó TsCl (1.19 gramos, 6.23 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se le agregó solución acuosa saturada de

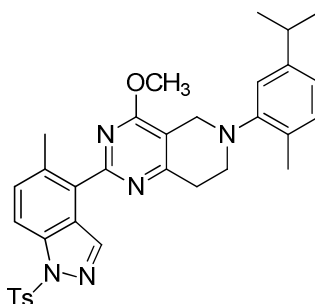
NH₄Cl al exceso de base apagada. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 veces). Los materiales orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la 6-bencil-4-metoxi-2-(5-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 540.2 (M+H)⁺.

- 5 31-C. 4-metoxi-2-(5-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



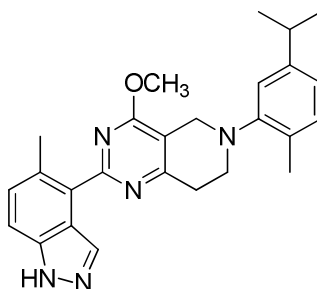
Una mezcla de 6-bencil-4-metoxi-2-(5-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (1.85 gramos, 3.43 milimoles), y Pd(OH)₂ sobre carbón (húmedo) (10 %, 0.722 gramos, 1.03 milimoles) en agua (7.5 mililitros), y ácido acético (0.59 mililitros) se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y los sólidos se lavaron con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol del 0 al 10 % (NH₄OH al 10 %)/DCM), para proporcionar la 4-metoxi-2-(5-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 450.1 (M+H)⁺.

- 31-D. 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-2-(5-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Una mezcla de 4-metoxi-2-(5-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (250 miligramos, 0.556 milimoles), 5-isopropil-2-metil-fenil-trifluoro-metan-sulfonato (235 miligramos, 0.834 milimoles), X-Fos (53.0 miligramos, 0.111 milimoles), Pd₂(dba)₃ (50.9 miligramos, 0.056 milimoles), y Cs₂CO₃ (362 miligramos, 1.11 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros) se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-2-(5-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 582.1 (M+H)⁺.

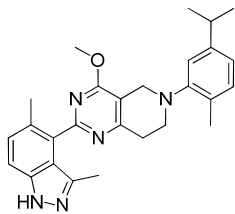
- 31-E. 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Una mezcla de 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-2-(5-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (200 miligramos, 0.344 milimoles), KOH (80 miligramos, 1.43 milimoles), y se concentró en solución acuosa de NH_4OH (4 mililitros) en metanol (MeOH) (8 mililitros) se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.31 (s, 1 H) 7.52 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.40 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.21 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.11 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J = 7.71, 1.64 Hz, 1 H) 4.04 - 4.20 (m, 5 H) 3.37 (t, J = 5.68 Hz, 2 H) 3.19 (t, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.88 - 3.01 (m, 1 H) 2.70 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 1.31 (d, J = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 428.1 (M+H) $^+$.

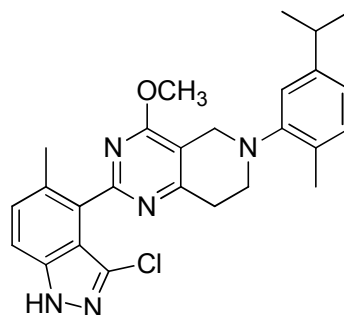
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
31-F		2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.94 (s, 1 H) 7.40-7.46 (m, 2 H) 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 6.97 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 6.83 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1 H) 3.99 (s, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.48 (quinteto, J = 6.9 Hz, 1 H) 3.23 (t, J = 5.68 Hz, 2 H) 3.04 (t, J = 5.68 Hz, 2 H) 2.81 (quinteto, J = 6.9 Hz, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 456.1 (M+H) $^+$.
31-G		2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.13 (br. s., 1 H) 7.44 - 7.70 (m, 2 H) 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 7.08 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 6.94 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1 H) 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 2 H) 4.70 (d, J = 5.8 Hz, 2 H) 4.15 (s, 2 H) 4.09 (s, 3 H) 3.60 (quinteto, J = 6.9 Hz, 1 H) 3.39 (t, J = 5.7 Hz, 2 H) 3.23 (t, J = 5.3 Hz, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 1.80 (s, 3 H) 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 484.0 (M+H) $^+$.
31-H		2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 9.88 (br. s., 1 H) 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1 H) 4.99 (d, J = 5.3 Hz, 2 H) 4.66 (d, J = 5.3 Hz, 2 H) 4.15 (s, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 3.38 (t, J = 5.7 Hz, 2 H) 3.14 (t, J = 5.7 Hz, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 1.77 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 470.3 (M+H) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
31-I		2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 7.39 - 7.48 (m, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.10 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1 H) 4.15 (s, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 3.37 (t, J = 5.7 Hz, 2 H) 3.13 (t, J = 5.6 Hz, 2 H) 2.87 - 3.02 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 1.31 (d, J = 7.1 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 442.3 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 32

32-A. 2-(3-cloro-5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.

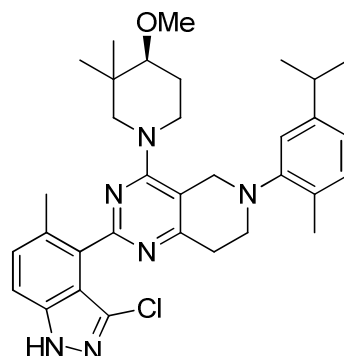


5

Se agregó lejía Elite® (hipoclorito de sodio al 5.25 %) por goteo a una solución de 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (40 miligramos, 0.094 milimoles) en EtOH (4 mililitros) a 0°C. La reacción se monitoreó mediante LC-MS. Después de todo, el material de partida se consumió, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre HPLC en fase inversa, y se purificó (CH₃CN-agua, 0-100 %), para proporcionar la 2-(3-cloro-5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 11.23 (br. s., 1 H) 7.55 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.41 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.18 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 7.10 (d, J = 2.02 Hz, 1 H) 6.95 (dd, J = 7.71, 1.89 Hz, 1 H) 4.11 (s, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.32 (t, J = 5.68 Hz, 2 H) 3.01 - 3.06 (m, 2 H) 2.92 (ddd, J = 13.83, 6.88, 6.82 Hz, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 1.26 (d, J = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 462.1 (M+H)⁺.

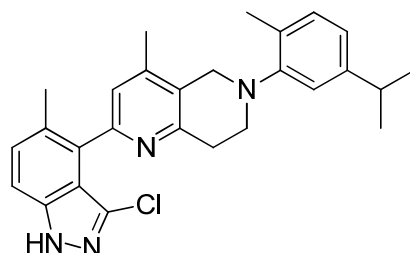
15 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

32-B. (S)-2-(3-cloro-5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.02 - 4.14 (m, 2 H), 3.65 - 3.70 (m, 1 H), 3.33 - 3.40 (m, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.05 (ddd, J = 13.1, 10.0, 3.2 Hz, 1 H), 2.95 - 2.99 (m, 3 H), 2.82 - 2.91 (m, 2 H), 2.25 (s, 6 H), 1.57 - 1.66 (m, 1 H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 0.97 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 573.0 (M+H)⁺.

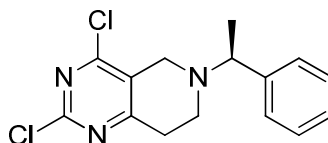
32-C. 2-(3-cloro-5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.



¹H RMN (400 MHz, DICLORO-metan-*d*₂) δ ppm 10.32 (br. s., 1 H) 7.38 (s, 2 H) 7.21 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 7.08 - 7.13 (m, 2 H) 6.97 (dd, J = 7.58, 1.77 Hz, 1 H) 4.21 (s, 2 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 3.20 - 3.26 (m, 2 H) 2.95 (dt, J = 13.83, 6.85 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 1.31 (d, J = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) *m/z* 445.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

33-A. (S)-2,4-dicloro-6-(1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Una mezcla de nitrato de amonio cérico (22.6 gramos, 41.3 milimoles), (S)-fenil-etil-amina (25 gramos, 207 milimoles), y tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros) se enfrió a 10°C, y entonces se le agregó acrilato de etilo (51.6 gramos, 516 milimoles) por goteo. La mezcla de reacción se llevó entonces hasta la temperatura ambiente y entonces se calentó a 60°C, y se calentó durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y la capa orgánica entonces se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (EtOAc al 30 %/hexanos), para dar 3,3'-((1-fenil-etil)-azandi-il)-dipropanoato de (S)-dietilo. MS (ESI+) *m/z* 322 (M+H)⁺.

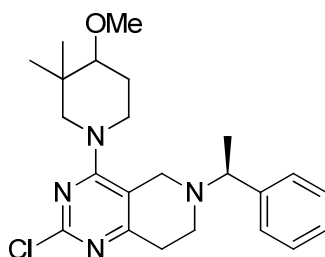
Una suspensión de NaH (2.24 gramos, 93.4 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) se enfrió a 0°C y entonces se le agregó por goteo como una solución de 3,3'-((1-fenil-etil)-azandi-il)-dipropanoato de (S)-dietilo (15 gramos, 46.7 milimoles) en tetrahidrofurano (THF). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y entonces se calentó a 60°C, y se calentó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y la capa orgánica entonces se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (del 5 al 7 % de EtOAc/hexanos), para dar el 4-oxo-1-((S)-1-fenil-etil)-piperidin-3-carboxilato de (S)-etilo.

Una combinación de urea (0.37 gramos, 15.6 milimoles), metóxido de sodio (1.47 gramos, 27.2 milimoles), y metanol (MeOH) (50 mililitros) se enfrió a 0°C, y entonces se le agregó una solución de 4-oxo-1-((S)-1-fenil-etil)-piperidin-3-

carboxilato de (S)-etilo (9.0 gramos, 7.8 milimoles) en tetrahidrofurano (THF). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y entonces se calentó a 60°C, y se calentó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y la capa orgánica entonces se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (del 8 al 10 % de MeOH /CH₂Cl₂), para dar el (S)-6-(1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-2,4-diol.

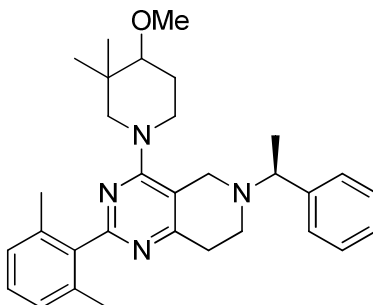
Una combinación de POCl₃ (10 mililitros), y DIEA (2.0 mililitros) se enfrió a 0°C, y entonces se le agregó (S)-6-(1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-2,4-diol (2.0 gramos, 7.38) en tetrahidrofurano (THF), la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y entonces se calentó a 60°C, y se calentó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y la capa orgánica entonces se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (EtOAc al 10 %/hexanos), para dar la (S)-2,4-dicloro-6-(1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 310 (M+2).

33-B. (±)-2-cloro-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-((S)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Una mezcla de 4-metoxi-3,3-dimetil-piperidina racémica (0.30 gramos, 1.95 milimoles), (S)-2,4-dicloro-6-(1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (0.40 gramos, 1.30 milimoles), DIEA (0.50 gramos, 3.90 milimoles), e isopropanol (10 mililitros) se calentó a 60°C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y la capa orgánica entonces se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se tomó para el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 415.2 (M+H)⁺.

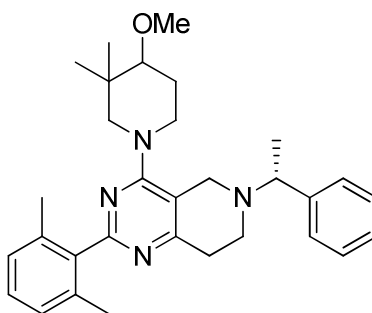
33-C. (±)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-((S)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Una mezcla de ácido 2,6-dimetil-fenil-borónico (0.081 gramos, 0.54 milimoles), (±)-2-cloro-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-((S)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (0.15 gramos, 0.36 milimoles), Pd(PPh₃P)₄ (0.041 gramos, 0.036 milimoles), Na₂CO₃ acuoso saturado (2.0 mililitros), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros) se puso bajo una atmósfera de nitrógeno, y se calentó a 120°C en un reactor de microondas durante 0.5 horas. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y la capa orgánica entonces se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo entonces se purificó mediante HPLC de semi-preparación (Columna: ZORBAX, XDB, C-18; A: NH₄OAc 10 mM en agua; B: MeCN; Velocidad de flujo: 20 mililitros/minuto; Gradiente: 0.0 minutos, MeCN al 70.0 %, 2.0 minutos, MeCN al 80.0 %, 6.0 minutos, MeCN al 90.0 %). Después de la liofilización, la mezcla se disolvió en dicloro-metano (DCM), y se lavó con agua para remover el NH₄OAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se removieron los solventes bajo presión reducida. MS (ESI+) *m/z* 485.3 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

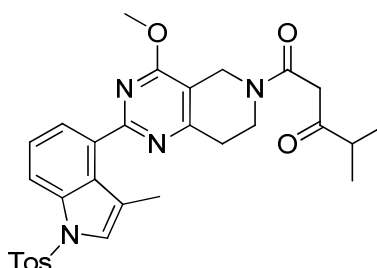
33-B. (±)-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-6-((R)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



MS (ESI+) m/z 485.4 (M+H)⁺.

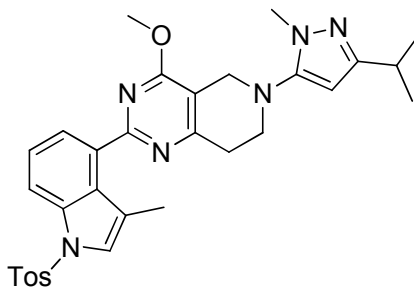
Ejemplo 34

- 34-A. 1-(4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-pentano-1,3-diona.



A una solución de 4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina preparada como se describe en el Ejemplo 17, (300 miligramos, 0.67 milimoles) en tolueno (3 mililitros), en un frasco de microondas de 2-5 mililitros, se le agregó 4-metil-3-oxopentanoato de metilo (0.28 mililitros, 2 milimoles), seguido por DMAP (25 miligramos, 0.2 milimoles). El recipiente de reacción entonces se selló y se calentó por medio de irradiación con microondas a 150°C durante 35 minutos. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dicloro-metano (DCM) y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó pasándola a través de un separador de fases, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (acetato de etilo del 45 al 90 %/heptanos), para proporcionar la 1-(4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-pentano-1,3-diona. MS (ESI+) m/z 561.3 (M+H)⁺.

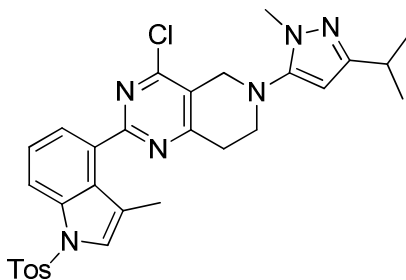
- 34-B. 6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



A una solución de 1-(4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-pentano-1,3-diona (350 miligramos, 0.624 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3.3 mililitros), en un frasco de microondas de 2-5 mililitros, se le agregó reactivo de Lawesson (278 miligramos, 0.687 milimoles), e hidrazina de metilo (0.049 mililitros, 0.94 milimoles). El recipiente se selló inmediatamente y se calentó por medio de irradiación con microondas a 120°C durante 10 minutos. La reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se

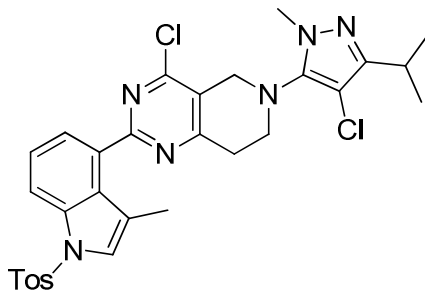
diluyó con dicloro-metano (DCM) y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó por medio de la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (acetato de etilo del 45 al 67 %/heptanos), para proporcionar la 6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) m/z 571.4 (M+H)⁺.

34-C. 4-cloro-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



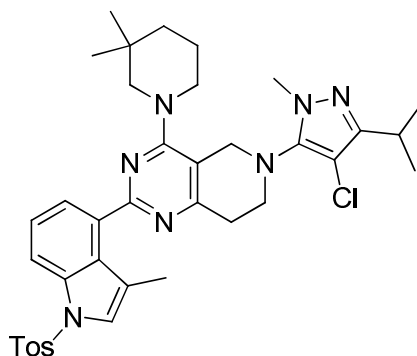
Se agregó etanol (1.8 mililitros) a la 6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (195 miligramos, 0.342 milimoles), seguido por ácido clorhídrico acuoso 12 N (1.8 mililitros, 21.8 milimoles). La mezcla entonces se calentó a 87°C durante aproximadamente 15 horas. La mezcla entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con dicloro-metano (DCM), y lentamente se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas resultantes se separaron, y las capas acuosas se extrajeron una vez adicional con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron pasando a través de un separador de fases, y entonces se concentraron. El residuo resultante se diluyó con 1,2-dicloro-etano (3.5 mililitros), y se puso a 0°C. Entonces se le agregó N-cloro-metilen-N,N-dimetilo cloruro de amonio (Reactivo Vilsmeier) (85 miligramos, 0.67 milimoles). La mezcla resultante entonces se calentó a 35°C. Después de 5 minutos a 35°C. La mezcla se diluyó con dicloro-metano (DCM), y lentamente se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas resultantes se separaron, y las capas acuosas se extrajeron una vez adicional con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron, para proporcionar la 4-cloro-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina sin la necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) m/z 575.3 (M+H)⁺.

34-D. 4-cloro-6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



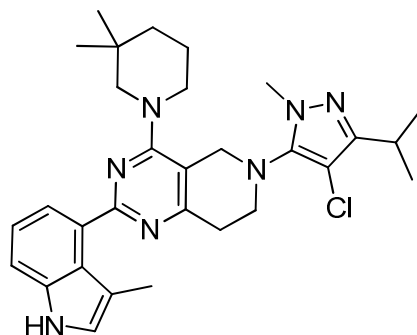
A una solución de 4-cloro-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (90 miligramos, 0.156 milimoles) en MeCN (2.0 mililitros) a 0°C, se le agregó N-cloro-succinimida (21 miligramos, 0.156 milimoles). La reacción se dejó agitando durante 2.5 horas a 0°C, y entonces se diluyó con dietil-éter y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró para proporcionar la 4-cloro-6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina sin la necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) m/z 609.2 (M+H)⁺.

34-E. 6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Se agregó isopropanol (2.2 mililitros) a la 4-cloro-6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina (85 miligramos, 0.139 milimoles), en un frasco de microondas. Entonces se le agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.1 mililitros, 0.573 milimoles), seguido por la sal de HCl de 3,3-dimetil-piperidina (25 miligramos, 0.167 milimoles). El recipiente se selló y se calentó por medio de irradiación con microondas a 120°C durante 2.5 horas entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dicloro-metano (DCM) y salmuera. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (acetato de etilo del 25 al 55 %/heptanos), para proporcionar la 6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 686.4 (M+H)⁺.

34-F. 6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina.



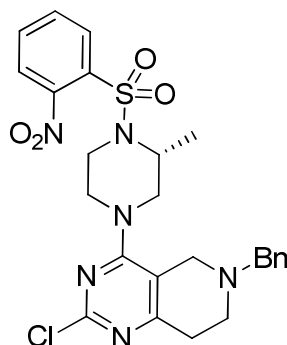
Se agregó etanol (1.8 mililitros) a la 6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina (74 miligramos, 0.108 milimoles), en un frasco de microondas. En seguida, se le agregó KOH (61 miligramos, 1.08 milimoles), seguido por hidróxido de amonio acuoso al 28 % (0.6 mililitros, 4.35 milimoles). El recipiente se selló y se calentó por medio de irradiación con microondas a 100°C durante 75 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dicloro-metano (DCM) y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó pasándola a través de un separador de fases. El eluyente se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN del 20 al 55 %/agua (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %)). El eluyente a partir del HPLC se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). El extracto orgánico se secó pasando a través de un separador de fases y se concentró para proporcionar la 6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0.97 (s, 6 H) 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 6 H) 1.39 -1.46 (m, 2 H) 1.66 -1.77 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.99 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 1 H) 3.04 - 3.12 (m, 4 H) 3.25 - 3.34 (m, 2 H) 3.53 - 3.59 (m, 2 H) 3.63 (s, 3 H) 4.30 (s, 2 H) 7.04 (br. s., 1 H) 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1 H) 7.32 (d, J = 6.3 Hz, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 8.22 (br. s., 1 H); MS (ESI+) *m/z* 532.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

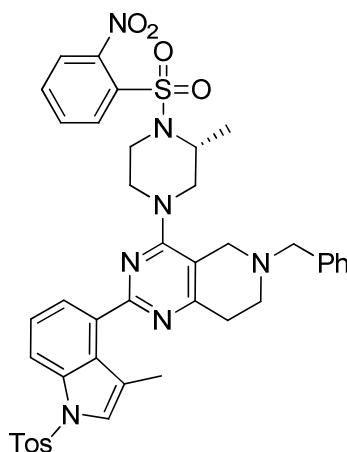
35-A. (R)-6-bencil-2-cloro-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-

pirimidina.



Se agregó isopropanol (80 mililitros) a la 6-bencil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina (CAS# 778574-06-4 2.5 gramos, 8.50 milimoles), seguida por trietil-amina (3.55 mililitros, 25.5 milimoles), y (*R*)-2-metilpiperazina (1.28 gramos, 12.8 milimoles). La mezcla se calentó a 50°C durante 6.5 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dicloro-metano (DCM) y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo una vez adicional con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. Una porción del residuo resultante (1.3 gramos) se disolvió entonces en dicloro-metano (DCM) (25 mililitros), y se cargó con trietil-amina (1.2 mililitros, 8.7 milimoles). La mezcla se puso a 0°C, y entonces se le agregó cloruro de 2-nitro-bencen-1-sulfonyl (0.97 gramos, 4.4 milimoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, entonces se calentó a temperatura ambiente, y se agitó 1 hora adicional. La mezcla entonces se apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se agitó durante 1 hora. La mezcla entonces se diluyó además con dicloro-metano (DCM) y bicarbonato de sodio acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez adicional con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (acetato de etilo del 50 al 85 %/heptanos) para proporcionar: (*R*)-6-bencil-2-cloro-4-((3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonyl)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 686.4 (M+H)⁺.

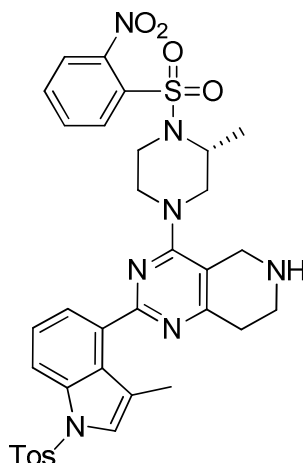
35-B. (*R*)-6-bencil-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonyl)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina.



Se agregó 1,2-dimetoxi-etano (6.75 mililitros) a un frasco de microondas de 20 mililitros que contenía una mezcla de (*R*)-6-bencil-2-cloro-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonyl)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina (1.1 gramos, 2.03 milimoles), y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indol (0.92 gramos, 2.23 milimoles). Entonces se le agregó Na₂CO₃ acuoso 2 M y la mezcla de reacción se desgasificó por medio de tres ciclos de argón/vacío, entonces se cargó con Pd(Ph₃P)₄ (0.234 gramos, 0.203 milimoles). El frasco se selló y se calentó por medio de irradiación con microondas a 140°C durante 90 minutos. La mezcla entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con Et₂O y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de

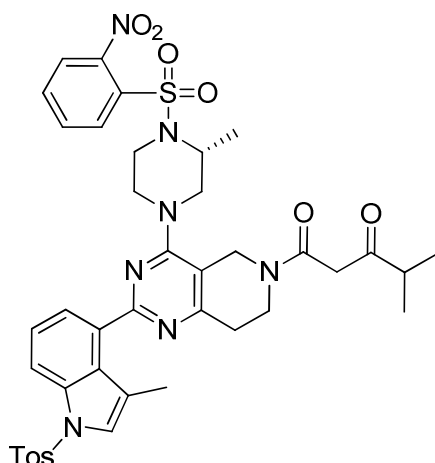
silíce [acetato de etilo del 55 al 75 % (que contenía EtOH al 2 %)/heptanos], para proporcionar la (*R*)-6-bencil-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) m/z 792.5 (M+H)⁺.

5 35-C. (*R*)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



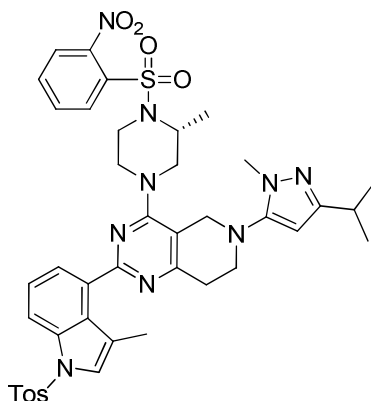
A una solución de (*R*)-6-bencil-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (1.17 gramos, 1.47 milimoles) en MeCN (15 mililitros), se le agregó 1-cloro-etil-carbono-cloridato (0.18 mililitros, 1.62 milimoles), y la mezcla se agitó durante 15 minutos, en cuyo tiempo, la
10 mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en una 2:1 mezcla de dicloro-metano (DCM):metanol (15 mililitros), y se calentó a 40°C durante 1 hora y entonces se puso a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. La mezcla entonces se diluyó con dicloro-metano (DCM) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó
15 mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (del 3 al 12 % de MeOH/DCM), para proporcionar la (*R*)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) m/z 702.3 (M+H)⁺.

35-D. (*R*)-4-metil-1-(2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-pentano-1,3-diona.



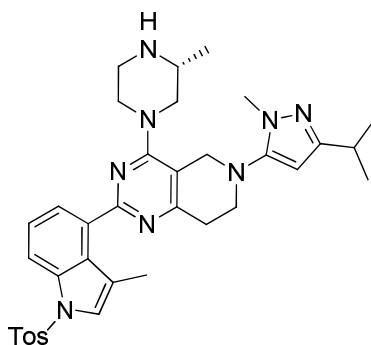
El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 34. MS (ESI+) m/z 814.3 (M+H)⁺.

25 35-E. (*R*)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



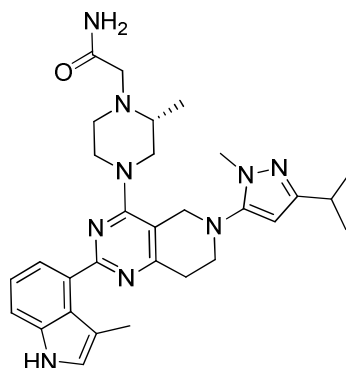
El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-4-metil-1-(2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-pentano-1,3-diona siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 34. MS (ESI+) m/z 824.4 (M+H)⁺.

- 5 35-F. (*R*)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



- 10 A una solución de (*R*)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (105 mili-gramos, 0.127 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mili-litros), se le agregó DBU (0.1 mililitros, 0.64 milimoles), seguido por ácido 2-mercaptoacético (0.018 mililitros, 0.255 milimoles). La mezcla se agitó durante 3 horas, y entonces se diluyó con agua y dicloro-metano (DCM). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo tres veces adicionales con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó por medio de la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice [(NH₃ 2 M en MeOH) del 4 al 25 %/DCM], para proporcionar la (*R*)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) m/z 639.4 (M+H)⁺.

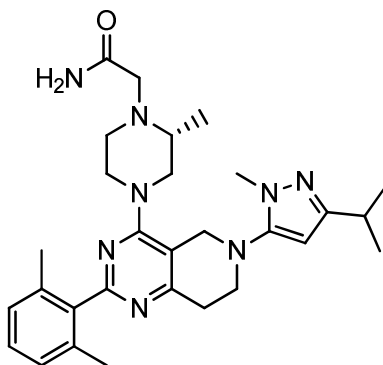
35-G. (*R*)-2-(4-(6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida.



A una solución de (*R*)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (78 miligramos, 0.122 milimoles) en MeCN (2 mililitros), se le agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.064 mililitros, 0.37 milimoles), seguida por 2-bromo-acetamida (20 miligramos, 0.146 milimoles). La mezcla se calentó a 55°C, y se agitó durante 105 minutos, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se apagó con NH₄Cl saturado acuoso. La mezcla se diluyó con dicloro-metano (DCM) y bicarbonato de sodio acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con dicloro-metano y las capas orgánicas entonces se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se disolvió entonces en etanol (2.1 mililitros), y se puso en un frasco para microondas. El frasco se cargó con KOH (69 miligramos, 1.24 milimoles), y acuoso hidróxido de amonio al 28 % (0.7 mililitros, 5.1 milimoles), se selló y se calentó por medio de irradiación con microondas a 100°C durante 70 minutos. La mezcla entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con dicloro-metano (DCM) y agua, y entonces se neutralizó con NaHSO₄ acuoso 1 M. Las capas resultantes se separaron, y la capa orgánica se secó pasándola a través de un separador de fases. El eluyente se concentró y se purificó mediante HPLC en fase inversa [MeCN del 10 al 55 %/(NH₄OH al 0.1 %)agua], para proporcionar la (*R*)-2-(4-(6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 3 H) 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 2.02 (s, 3 H) 2.59 - 2.66 (m, 1 H) 2.72 - 2.85 (m, 3 H) 2.89 - 3.00 (m, 3 H) 3.13 (d, J = 16.2 Hz, 1 H) 3.20 - 3.26 (m, 1 H) 3.27 - 3.30 (m, 3 H) 3.56 - 3.64 (m, 5 H) 4.01 (s, 2 H) 5.73 (s, 1 H) 7.08 - 7.13 (m, 2 H) 7.13 - 7.16 (m, 1 H) 7.18 - 7.22 (m, 1 H) 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H) 10.90 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 542.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

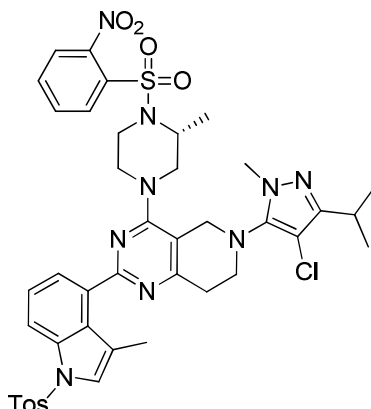
(*R*)-2-(4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida.



Se agregó MeCN (2 mililitros) a la 4-cloro-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina, preparada como se describe en el Ejemplo 16, (110 miligramos, 0.278 milimoles), en un frasco de microondas. El frasco entonces se cargó con di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.24 mililitros, 1.38 milimoles), y (*R*)-2-metil-piperazina (56 miligramos, 0.556 milimoles). El frasco se selló y se calentó por medio de irradiación con microondas a 100°C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se cargó con 2-bromo-acetamida (115 miligramos, 0.833 milimoles), se volvió a sellar y se calentó por medio de irradiación con microondas a 100°C durante 10 minutos. La reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se adsorbió al vacío sobre sílice y se cargó en la cromatografía en columna por evaporación instantánea de gel de sílice para la purificación [(NH₄OH al 10 %) del 0 al 10 % de MeOH/DCM]. El material entonces se purificó adicionalmente mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice adicional {[metanol al 10 % (que contenía NH₄OH al 1 %) del 0 al 35 %/EtOAc]/DCM} para proporcionar (*R*)-2-(4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.27 (br. s., 1 H) 7.17 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 7.13 (br. s., 1 H) 7.08 (d, J = 7.58 Hz, 2 H) 5.72 (s, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 3.51 - 3.58 (m, 2 H) 3.25 - 3.32 (m, 3 H) 3.16 - 3.24 (m, 1 H) 3.11 (d, J = 16.17 Hz, 1 H) 2.94 (br. s., 3 H) 2.71 - 2.85 (m, 3 H) 2.56 - 2.65 (m, 1 H) 2.05 (s, 6 H) 1.11 - 1.19 (m, 6 H) 1.00 (d, J = 6.06 Hz, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 517.34 (M+H)⁺.

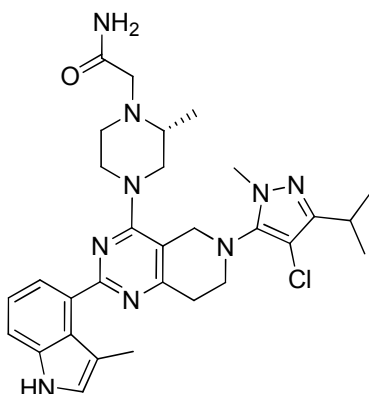
Ejemplo 37

37-A. (*R*)-6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 34. MS (ESI+) m/z 858.4 ($M+H$)⁺.

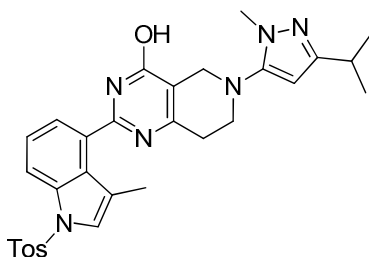
- 5 37-B. (*R*)-2-(4-(6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida.



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitro-fenil)-sulfonil)-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 35. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3 H) 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 2.03 (s, 3 H) 2.58 -2.65 (m, 1 H) 2.76 - 3.00 (m, 6 H) 3.10 - 3.23 (m, 2 H) 3.27 - 3.30 (m, 1 H) 3.52 (t, J = 6.1 Hz, 2 H) 3.55 - 3.64 (m, 5 H) 4.21 - 4.34 (m, 2 H) 7.07 - 7.13 (m, 2 H) 7.13 - 7.16 (m, 1 H) 7.21 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.41 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1 H) 10.90 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 576.5 ($M+H$)⁺.

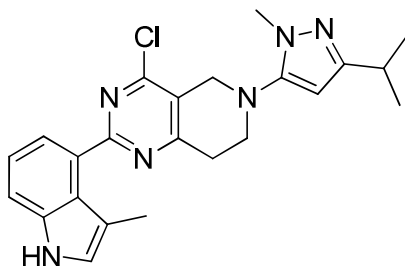
Ejemplo 38

- 15 38-A. 6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol.



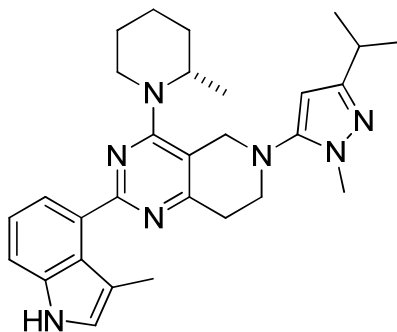
A una solución de 6-(3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina (1.8 gramos, 3.15 milimoles), preparada como se describe en el Ejemplo 16, en etanol (10 mililitros) en un tubo sellado de 150 mililitros, se le agregó clorhidrato concentrado (10 mililitros). Después de que el tubo se selló, la reacción se agitó y se calentó a 85°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se vertió en agua helada. Se le agregó NaHCO₃ sólido para neutralizar la mezcla de reacción, entonces la mezcla se extrajo con dicloro-metano (DCM) dos veces y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El residuo resultante se purificó por medio de FCC de gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el 6-(3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-ol. MS (ESI+) *m/z* 557.2 (M+H)⁺.

38-B. 4-cloro-6-(3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina.



A una solución de 6-(3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-ol (550 miligramos, 0.988 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros), en un frasco de microondas, se le agregó hidróxido de potasio (554 miligramos, 9.88 milimoles), y entonces hidróxido de amonio al 28 % (1 mililitro, 0.988 milimoles). La reacción se calentó a 80°C por medio de irradiación con microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua congelada, entonces se le agregó HCl acuoso 4 N y se acidificó la mezcla de reacción a un pH = 1, entonces se le agregó NaHCO₃ sólido para neutralizar mezcla de reacción a un pH = 7-8. La mezcla se extrajo dos veces con una solución de trifluoro-etanol al 5 % en dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en dicloro-etano (3 mililitros), y el matraz de la reacción se cargó con oxidloruro de fósforo (3.67 mililitros, 39.5 milimoles). El matraz de la reacción se tapó, y entonces se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada, y se diluyó con acetona (10 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, para proporcionar una solución transparente. En este punto, se le agregó NaHCO₃ sólido para neutralizar la reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con dicloro-metano (DCM). El residuo resultante se purificó por medio de FCC de gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la 4-cloro-6-(3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 421.2 (M+H)⁺.

38-C. (S)-6-(3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina.



A una solución de 4-cloro-6-(3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina (50 miligramos, 0.123 milimoles) en N,N-dimetil-acetamida (1.5 mililitros), se le agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.15 mililitros, 0.86 milimoles), y (S)-2-metil-piperidina (37 miligramos, 0.37 milimoles). La reacción se agitó y se calentó a 125°C durante 24 horas. Después de enfriarse, la mezcla se purificó directamente por medio

de HPLC ((hidróxido de amonio al 0.1 % en acetonitrilo)/agua=35 % a 100 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.23 (br. s., 1 H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.26 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 4.06 - 4.16 (m, 1 H), 3.90 - 4.06 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.53 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 3.29 - 3.40 (m, 2 H), 3.16 - 3.29 (m, 1 H), 3.10 (d, $J = 4.5$ Hz, 2 H), 2.85 (dt, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.74 - 1.91 (m, 2 H), 1.65 - 1.74 (m, 2 H), 1.48 - 1.65 (m, 2 H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 484.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

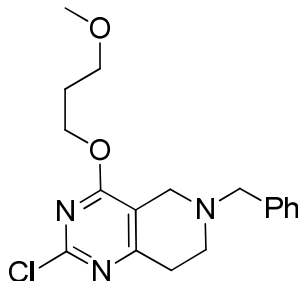
5

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
38-D		(6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-3-metil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.22 (br. s., 1 H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.84 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 3.73 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.31 - 3.35 (m, 2 H), 3.10 (t, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 2.94 (td, $J = 9.2, 4.3$ Hz, 1 H), 2.81 - 2.89 (m, 1 H), 2.76 (dd, $J = 12.9, 10.4$ Hz, 1 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.71 - 1.84 (m, 1 H), 1.45 - 1.60 (m, 1 H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 514.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
38-E		(<i>S</i>)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.28 (br. s., 1 H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.73 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.31 - 3.35 (m, 2 H), 3.04 - 3.27 (m, 3 H), 2.97 (dd, $J = 8.5, 3.9$ Hz, 2 H), 2.78 - 2.91 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 1.65 - 1.78 (m, 1 H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 528.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
38-F		($\pm$)-1-(6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3- <i>d</i>]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperidin-4-ol. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.25 (br. s., 1 H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 5.70 (s, 1 H), 4.17 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 3.96 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H), 3.84 - 3.93 (m, 1 H), 3.70 - 3.77 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.32 - 3.40 (m, 1 H), 3.22 - 3.32 (m, 1 H), 3.06 - 3.13 (m, 2 H), 2.95 - 3.05 (m, 2 H), 2.80 - 2.90 (m, 1 H), 2.51 (br. s., 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.90 - 2.06 (m, 2 H), 1.56 - 1.70 (m, 1 H), 1.42 - 1.55 (m, 1 H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 1.18 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 500.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

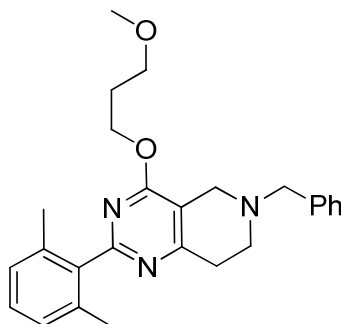
Ejemplo 39

39-A. 6-bencil-2-cloro-4-(3-metoxi-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



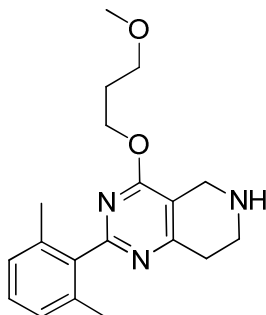
- 5 A una solución de 3-metoxi-propan-1-ol (0.500 mililitros, 5.23 milimoles) en terbutanol (5 mililitros), se le agregó dispersión de NaH al 60 % en aceite (70 miligramos, 1.75 milimoles). La suspensión resultante se dejó agitando durante 30 minutos, en cuyo tiempo, la reacción se puso a 0°C y se cargó con 6-bencil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (CAS# 778574-06-4, 300 miligramos, 1.02 milimoles) como una solución en tetrahidrofurano (THF) (1.5 mililitros). Después de 20 minutos, la mezcla se apagó con NH₄Cl saturado acuoso, y se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas entonces se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre
- 10 Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice, para proporcionar la 6-bencil-2-cloro-4-(3-metoxi-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 348.1 (M+H)⁺.

39-B. 6-bencil-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3-metoxi-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de la 6-bencil-2-cloro-4-(3-metoxi-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina proporcionada siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. MS (ESI+) *m/z* 418.1 (M+H)⁺.

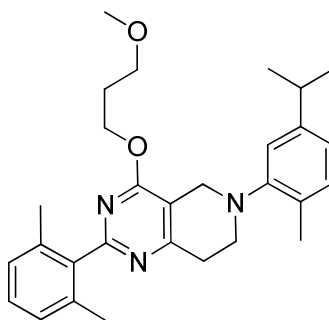
39-C. 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3-metoxi-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



- 20 A una solución de 6-bencil-2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3-metoxi-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (170 miligramos, 0.41 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3.5 mililitros), se le agregó agua (0.5 mililitros), y ácido acético (0.070 mililitros, 1.22 milimoles). La mezcla de reacción se puso bajo argón, y entonces se cargó con el Pd(OH)₂/C

molar al 20 % (húmedo al 50 %, 114 miligramos, 0.081 milimoles). La atmósfera entonces se volvió a poner con gas de hidrógeno por medio de un globo y se dejó agitando durante 5 horas. La mezcla entonces se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se filtró a través de un cojín de Celite®. El eluyente se diluyó adicionalmente con dicloro-metano (DCM) y bicarbonato de sodio acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice [(NH₃ 2 M en MeOH)/DCM] del 7 al 20 %, para proporcionar la 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3-metoxi-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) *m/z* 328.3 (M+H)⁺.

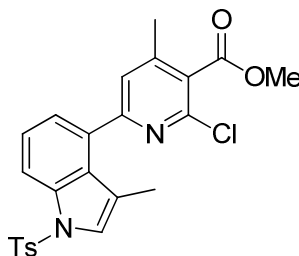
39-D. 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(3-metoxi-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Al 5-isopropil-2-metil-fenil-trifluoro-metan-sulfonato, preparado como se describe en el Ejemplo 15 (153 miligramos, 0.541 milimoles), en un frasco de microondas se le agregó una solución de 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-(3-metoxi-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina en tetrahidrofurano (THF) (4 mililitros). En seguida, se le agregó Cs₂CO₃ (235 miligramos, 0.721 milimoles), y la mezcla de reacción se desgasificó por medio de una serie de ciclos de argón/vacío. La mezcla de reacción as entonces se cargó con cloro-(2-diciclohexil-fosfino-2',4',6',-tri-isopropil-1,1'-bifenil)-[2-(2-amino-etil)-fenil]-paladio(II) (CAS# 1028206-56-5, 26.6 miligramos, 0.036 milimoles). El recipiente entonces se selló y se calentó por medio de irradiación con microondas a 140°C durante 90 minutos. La reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (acetato de etilo del 5 al 50 %/heptanos), para proporcionar la 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(3-metoxi-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 6 H) 2.08 (quinteto, J = 6.3 Hz, 2 H) 2.28 (s, 6 H) 2.49 (s, 3 H) 2.92 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.49 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 3.58 (t, J = 5.7 Hz, 2 H) 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2 H) 4.37 (s, 2 H) 4.71 (t, J = 6.4 Hz, 2 H) 7.12 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 3 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 460.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

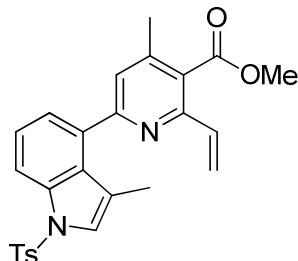
40-A. 2-cloro-4-metil-6-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-nicotinato de metilo.



Una mezcla de 2,6-dicloro-4-metil-nicotinato de metilo (0.250 gramos, 1.14 milimoles), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indol (Ejemplo de ref. 6) (0.514 gramos, 1.25 milimoles), Pd(PPh₃)₄ (0.131 gramos, 0.114 milimoles), y CsF (0.345 gramos, 2.27 milimoles), en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros) se calentó a 110°C durante 6 horas. A este tiempo el recipiente se removió a partir de un baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con salmuera (50 mililitros), y EtOAc (50 mililitros). Las capas se mezclaron y entonces se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50 mililitros), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo entonces se purificó por medio de FCC (del 0 al 10 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS ESI *m/z* 469.0 y 470.9

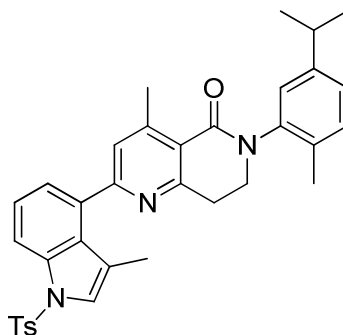
(M+H)⁺.

40-B. 4-metil-6-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-2-vinil-nicotinato de metilo.



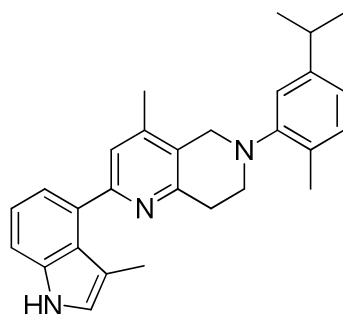
5 Una solución de 2-cloro-4-metil-6-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-nicotinato de metilo (0.348 gramos, 0.742 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros) se roció con argón durante 10 minutos antes se le agregaron trans-Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.052 gramos, 0.074 milimoles), tri-n-butil-(vinil)-estaño (0.353 gramos, 1.11 milimoles), y BHT (0.016 gramos, 0.074 milimoles). La suspensión resultante se roció con argón durante 5 minutos, y el recipiente se selló y se calentó a 60°C. Después de 24 horas la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le agregó KF al 50 % sobre Celite®. La pasta acuosa resultante entonces se filtró sobre Celite® eluyendo con EtOAc. El orgánico se lavó entonces con KF al 10 % en agua, y entonces se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo entonces se purificó mediante FCC (del 5 al 40 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS ESI *m/z* 461.1 (M+H)⁺.

40-C. 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona.



15 Una solución de 4-metil-6-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-2-vinil-nicotinato de metilo (0.19 gramos, 0.413 milimoles), y 5-isopropil-2-metil-anilina (0.074 gramos, 0.495 milimoles) en AcOH (5 mililitros) se calentó a 110°C durante 18 horas. En este punto, la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se absorbió entonces en dicloro-metano (DCM) (25 mililitros), y se lavó con NaOH acuoso 1 M (25 mililitros). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con dicloro-metano (DCM) (25 mililitros, 2 veces), y las capas orgánicas combinadas se secaron entonces (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo entonces se purificó mediante FCC (del 20 al 65 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS ESI *m/z* 578.3 (M+H)⁺.

40-D. 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.



25 A una solución de 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (0.156 gramos, 0.270 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó LiAlH₄ (5.40 mililitros, 1 M en tetrahidrofurano (THF)). La mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura

5 ambiente hasta que se considere que la conversión estuvo completa como se juzga mediante LCMS. La reacción se apagó con agua, y entonces NaOH acuoso 1 M. La mezcla se extrajo entonces con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica entonces se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo entonces se purificó mediante FCC (del 10 al 60 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.88 (br. s., 1 H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.05 - 7.17 (m, 4 H), 6.96 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.21 - 3.37 (m, 2 H), 3.01 - 3.09 (m, 2 H), 2.81 - 2.92 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 6 H); MS ESI *m/z* 410.4 (M+H)⁺.

Para la preparación de los compuestos deuterados, se utilizó LiAlD₄ en un método similar en lugar de LiAlH₄.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

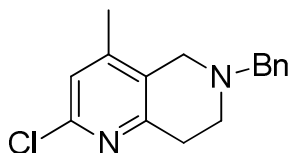
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos MS (ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺
40-E		2-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. Sal de ácido trifluoroacético. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.39 - 7.41 (m, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 3 H), 7.18 - 7.21 (m, 3 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 3.56 (br t, J = 5.68 Hz, 2 H), 3.34 (br t, J = 5.68 Hz, 2 H), 2.52 - 2.41 (m, 5 H), 2.37 (s, 3 H), 2.18 - 2.28 (m, 2 H), 1.11 (t, J = 7.58 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 371.17 (M+H) ⁺ .
40-G		2-(2,6-dietil-fenil)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 7.12 (d, J = 7.58 Hz, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 4.06 (s, 2 H) 3.93 (q, J = 7.16 Hz, 2 H) 3.29 (oscurecido, 2 H,) 2.93 (t, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.25 (q, J = 7.41 Hz, 4 H) 2.19 (s, 6 H) 2.16 (s, 3 H) 1.26 (t, J = 7.20 Hz, 3 H) 0.98 (t, J = 7.45 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 403.3 (M+H) ⁺ .
40-H		2-(2,6-dietil-fenil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.12 (d, J = 7.58 Hz, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 5.81 (s, 1 H) 4.08 (s, 2 H) 3.63 (s, 3 H) 3.23 (t, J = 5.81 Hz, 2 H) 3.03 (t, J = 5.68 Hz, 2 H) 2.22 - 2.28 (m, 7 H) 2.10 (s, 3 H) 0.98 (t, J = 7.45 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 375.4 (M+H) ⁺ .
40-I		2-(2,6-dietil-fenil)-6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.25 - 7.29 (m, 1 H) 7.13 (d, J = 7.58 Hz, 3 H) 6.99 (s, 1 H) 6.80 (d, J = 2.53 Hz, 1 H) 6.61 (dd, J = 8.34, 2.53 Hz, 1 H) 4.09 (s, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.23 (t, J = 5.68 Hz, 2 H) 3.01 (t, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.22 - 2.30 (m, 10 H) 0.99 (t, J = 7.58 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 401.3 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
40-J		2-(2,6-dietil-fenil)-6-(2,5-dimetil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.05 - 7.15 (m, 4 H) 6.99 (s, 1 H) 6.83 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 4.09 (s, 2 H) 3.21 (t, J = 5.68 Hz, 2 H) 3.02 (t, J = 5.43 Hz, 2 H) 2.23 -2.31 (m, 13 H) 0.99 (t, J = 7.58 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 385.4 (M+H) ⁺ .
40-K		2-(2,6-dietil-fenil)-6-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.12 (d, J = 7.58 Hz, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 5.83 (s, 1 H) 4.07 (s, 2 H) 3.96 (q, J = 7.33 Hz, 2 H) 3.21 (t, J = 5.68 Hz, 2 H) 3.02 (t, J = 5.81 Hz, 2 H) 2.19 -2.29 (m, 7 H) 2.12 (s, 3 H) 1.33 (t, J = 7.20 Hz, 3 H) 0.98 (t, J = 7.45 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 389.4 (M+H) ⁺ .
40-L		2-(2,6-dietil-fenil)-6-(2,4-dimetil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 3 H) 6.97 - 7.07 (m, 3 H) 4.05 (s, 2 H) 3.19 (t, J = 5.68 Hz, 2 H) 3.01 (t, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.22 - 2.31 (m, 13 H) 0.99 (t, J = 7.58 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 385.4 (M+H) ⁺ .
40-M		6-(5-ciclopropil-2-metil-fenil)-2-(2,6-diethyl-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 3 H) 6.96 - 7.01 (m, 2 H) 6.69 (dd, J = 7.71, 1.64 Hz, 1 H) 4.10 (s, 2 H) 3.23 (t, J = 5.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.22 -2.31 (m, 10 H) 1.89 (tt, J = 8.37, 5.02 Hz, 1 H) 0.99 (t, J = 7.58 Hz, 6 H) 0.87 - 0.94 (m, 2 H) 0.60 - 0.66 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 411.4 (M+H) ⁺ .
40-N		6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(2,6-diethyl-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.23 - 7.30 (m, 3 H) 7.13 (d, J = 7.58 Hz, 2 H) 7.07 (dd, J = 8.08, 2.27 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 4.14 (s, 2 H) 3.24 (t, J = 5.81 Hz, 2 H) 3.03 (t, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.23 -2.31 (m, 10 H) 0.99 (t, J = 7.45 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 405.2 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
40-O		2-(2,6-diethyl-fenil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 7.12 (d, J = 7.58 Hz, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 4.06 (s, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 3.29 (s, 2 H) 2.93 (t, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.25 (q, J = 7.58 Hz, 4 H) 2.19 (d, J = 4.29 Hz, 6 H) 2.14 (s, 3 H) 0.98 (t, J = 7.58 Hz, 6 H); MS (ESI ⁺) m/z 389.4 (M+H) ⁺ .
40-P		6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.97 (br. s., 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.46 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.28 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 4.08 (s, 2 H) 3.94 (q, J = 7.07 Hz, 2 H) 3.33 - 3.36 (m, 2 H) 3.02 (t, J = 5.43 Hz, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 1.27 (t, J = 7.20 Hz, 3 H); MS (ESI ⁺) m/z 401.3 (M+H) ⁺ .
40-Q		6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.99 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.47 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 5.76 (s, 1 H) 4.09 (s, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 3.25 (t, J = 5.81 Hz, 2 H) 3.10 (t, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 1.74 - 1.83 (m, 1 H) 0.77 - 0.84 (m, 2 H) 0.59 - 0.65 (m, 2 H); MS (ESI ⁺) m/z 399.3 (M+H) ⁺ .
40-R		6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.88 (br. s., 1 H) 7.38 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.08 - 7.13 (m, 2 H) 6.92 - 6.96 (m, 1 H) 4.06 (s, 2 H) 3.93 (q, J = 7.07 Hz, 2 H) 3.31 - 3.35 (m, 2 H) 2.98 (t, J = 5.31 Hz, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 1.89 (s, 3 H) 1.27 (t, J = 7.33 Hz, 3 H); MS (ESI ⁺) m/z 400.4 (M+H) ⁺ .
40-S		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.89 (br. s., 1 H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.12 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 7.08 (s, 2 H), 6.96 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.26 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.04 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 2.86 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI ⁺) m/z 412.3 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 41

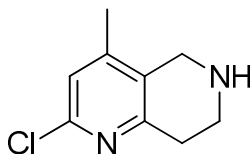
41-A. 6-bencil-2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.



Una mezcla de 1-bencil-4-piperidona (19.6 mililitros, 106 milimoles), aceto-acetamida (11.7 gramos, 116 milimoles) en reactivo de Eaton (40 mililitros) se dejó agitando a 110°C. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces lentamente se vertió en NaHCO₃ acuoso agitado (150 gramos de NaHCO₃ en 1,000 mililitros de agua). La mezcla se diluyó con dicloro-metano (DCM) (1,000 mililitros), y H₂O (50 mililitros), y las dos fases se separaron. Los productos se extrajeron una vez con dicloro-metano (DCM) (500 mililitros) a partir de la capa acuosa. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mililitros), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo color café se trituró con acetona (200 mililitros). El precipitado sólido se recolectó en un embudo, se lavó con acetona (100 mililitros), y se secó bajo presión reducida, para dar el 6-bencil-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ol. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.71 (br s, 1 H), 7.26 – 7.35 (m, 5 H), 6.22 (s, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.34 (s, 2 H), 2.70 – 2.73 (m, 2 H), 2.77 – 2.79 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 255.42 (M+H)⁺.

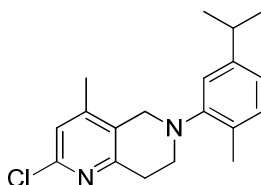
Una solución de 6-bencil-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ol (13.6 gramos, 53.5 milimoles), bencil-trietilamonio cloruro (24.4 gramos, 107 milimoles), y POCl₃ (100 mililitros, 1069 milimoles) se dejó agitando a 105°C. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc (100 mililitros). El precipitado se recolectó en un embudo, se lavó con EtOAc (200 mililitros), y entonces se secó bajo presión reducida, para dar la bencil-2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina como una sal de diclorhidrato. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.02 (br s, 1 H), 7.71 – 7.73 (m, 2 H), 7.48 – 7.49 (m, 3 H), 7.34 (s, 1 H), 4.21 – 4.57 (m, 4 H), 3.60 – 3.62 (m, 1 H), 3.28 – 3.37 (m, 2 H), 3.02 – 3.05 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 273.33 (M+H)⁺.

41-B. Clorhidrato de 2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.



A una suspensión del diclorhidrato de bencil-2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina crudo (8.00 gramos, 23.1 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (100 mililitros), se le agregó Na₂CO₃ acuoso 2 M (50 mililitros). La mezcla se agitó durante 20 minutos, y entonces se diluyó con salmuera. Los productos se extrajeron dos veces con dicloro-metano (DCM), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar el crudo (6.14 gramos). Una solución del residuo y ACECI (5.05 mililitros, 46.3 milimoles) en dicloro-etano (100 mililitros) se dejó agitando a 70°C durante 1.5 horas bajo nitrógeno. Se le agregó metanol (50 mililitros), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se trituró con metanol (10 mililitros), y EtOAc (400 mililitros), y el sólido blanco se recolectó en un embudo, se lavó con EtOAc (200 mililitros), y se secó bajo presión reducida, para dar el clorhidrato de 2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (4.54 gramos): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.54 (br s, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 4.21 – 4.24 (app t, 2 H), 3.41 – 3.43 (m, 2 H), 3.05 (t, *J* = 6.57 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H); MS (ESI+) *m/z* 183.44 (M+H)⁺.

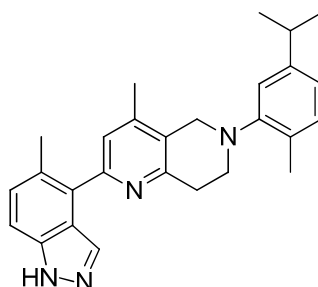
41-C 2-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.



A una suspensión de clorhidrato de 2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (4.03 gramos, 18.39 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (100 mililitros), se le agregó Na₂CO₃ acuoso 2 M (100 mililitros). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con salmuera (200 mililitros). Los productos se extrajeron dos veces con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. Una suspensión del residuo (3.25 gramos), 5-isopropil-2-metil-fenil-trifluoro-metan-sulfonato (11.42 gramos, 40.5

milimoles), aducto de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (0.762 gramos, 0.736 milimoles), *rac*-BINAP (0.945 gramos, 1.471 milimoles), y Cs_2CO_3 (17.98 gramos, 55.2 milimoles) en tolueno (17 mililitros), y *tert*-butanol (3 mililitros) se dejó agitándose a 90°C durante 23 horas bajo argón. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc y salmuera. Los productos se extrajeron tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. El filtrado se agregó a 60 gramos de gel de sílice y entonces se concentró. El residuo se lavó con EtOAc en un embudo, y entonces el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 330 gramos de gel de sílice (con pre-columna de 25 gramos; eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 80:20), para dar el producto deseado junto con molar de Carvacrol al 18 % (2.97 gramos). La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 55 gramos de gel de sílice modificado por NH (con 20 gramos de gel de sílice modificado por amino-propilo como pre-columna; eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 90:10), para dar la 2-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (2.50 gramos), como un aceite amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.16 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 6.99 – 7.00 (m, 2 H), 6.92 – 6.95 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 3.28 (t, J = 5.81 Hz, 2 H), 3.12 (br t, J = 5.68 Hz, 2 H), 2.84 – 2.94 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.26 (d, J = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 315.34 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

41-D. 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.



Una mezcla de 2-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (2.50 gramos, 7.94 milimoles), ácido 5-metil-1H-indazol-4-il-borónico (1.817 gramos, 10.32 milimoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.918 gramos, 0.794 milimoles), y K_3PO_4 (3.37 gramos, 15.88 milimoles) en 1,4-dioxano (30 mililitros), y H_2O (3 mililitros) se calentó a 130°C durante 1 hora bajo nitrógeno en un reactor de microondas. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc y salmuera. Los productos se extrajeron dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 120 gramos de gel de sílice (con pre-columna de 25 gramos de gel de sílice; eluyente: heptano/EtOAc = 75:25 a 30:70), para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se suspendió con 25 gramos de gel de sílice modificado por amino-propilo en dicloro-metano (DCM), y la suspensión se concentró. El residuo se cargó sobre 55 gramos de NH-gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (eluyente: heptano/EtOAc = 75:25 a 25:75), para dar el producto deseado (2.50 gramos). El producto se trituró en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, se recolectó en un embudo y se secó bajo presión reducida, para dar la 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (2.23 gramos), como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.03 (br s, 1 H), 7.90 (d, J = 0.67 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 0.67, 8.50 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.50 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 7.75 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.08 (d, J = 1.60 Hz, 1 H), 6.94 – 6.97 (dd, J = 1.60, 7.75 Hz, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 3.38 (br t, J = 5.68 Hz, 2 H), 3.26 (br t, J = 5.69 Hz, 2 H), 2.87 – 2.98 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.29 (d, J = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 411.33 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

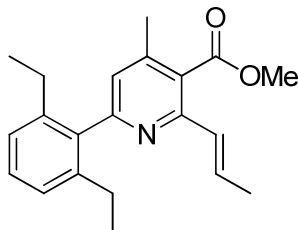
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
41-E		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. Sal de ácido trifluoro-acético ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.32 – 7.42 (m, 4 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.06 (d, <i>J</i> = 1.77 Hz, 1 H), 7.00 – 7.02 (m, 1 H), 4.19 (s, 2 H), 3.66 (app t, 2 H), 3.41 (br t, <i>J</i> = 5.68 Hz, 2 H), 2.88 – 2.98 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 411.26 (M+H) ⁺ .
41-F		2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.35 (d, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 3.28 Hz, 1 H), 7.05 (d, <i>J</i> = 1.77 Hz, 1 H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 1.77, 7.83 Hz, 1 H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 3.28, 8.84 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.34 (br t, <i>J</i> = 5.68 Hz, 2 H), 3.24 (br t, <i>J</i> = 5.68 Hz, 2 H), 2.89 – 2.97 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 421.30 (M+H) ⁺ .
41-G		2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.79 (s, 1 H), 7.45 – 7.50 (m, 2 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.75 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.08 (d, <i>J</i> = 1.60 Hz, 1 H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 1.60, 7.75 Hz, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 3.38 (br t, <i>J</i> = 5.68 Hz, 2 H), 3.18 – 3.26 (m, 3 H), 2.88 – 2.98 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.82 Hz, 6 H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 439.3 (M+H) ⁺ .
41-H		4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13.01 (br s, 1 H), 7.78 (app t, 1 H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 1.01, 8.51 Hz, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.51 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.08 (d, <i>J</i> = 1.94 Hz, 1 H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 1.94, 7.83 Hz, 1 H), 4.83 (d, <i>J</i> = 5.56 Hz, 2 H), 4.55 (d, <i>J</i> = 5.56 Hz, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 3.30 (br t, <i>J</i> = 5.81 Hz, 2 H), 3.10 (br t, <i>J</i> = 5.56 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 439.44 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
41-I		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.98 (br s, 1 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.26 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 1.01, 8.59 Hz, 1 H), 7.30 – 7.34 (m, 2 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.66 Hz, 1 H), 7.03 (d, <i>J</i> = 1.94 Hz, 1 H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 1.94, 7.66 Hz, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 3.39 (br t, <i>J</i> = 5.94 Hz, 2 H), 3.27 (br t, <i>J</i> = 5.68 Hz, 2 H), 2.86 – 2.96 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 397.3 (M+H) ⁺ .
41-J		2-(2,6-dietil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 3 H) 7.07 (d, <i>J</i> = 1.52 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 6.89 (dd, <i>J</i> = 7.58, 1.52 Hz, 1 H) 4.11 (s, 2 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 2.99 (app t, <i>J</i> = 5.56 Hz, 2 H) 2.86 (septeto, <i>J</i> = 6.86 Hz, 1 H) 2.27 (s, 6 H) 2.22 - 2.31 (m oscurecido, 4 H) 1.20 (d, <i>J</i> = 6.82 Hz, 6 H) 0.99 (t, <i>J</i> = 7.45 Hz, 6 H) MS (ESI+) m/z 413.3 (M+H) ⁺ .
41-K		2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.55 (br. s., 1 H) 7.38 (d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1 H) 7.23 (d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 3 H) 6.90 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H) 4.14 (s, 2 H) 3.25 - 3.30 (m, 2 H) 3.00 - 3.07 (m, 2 H) 2.82 - 2.90 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 1.78 (s, 3 H) 1.21 (d, <i>J</i> = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 426.4 (M+H) ⁺ .

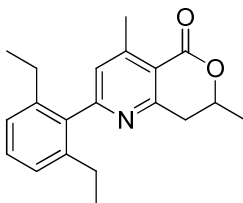
Ejemplo 42

42-A. 6-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-2-(prop-1-en-1-il)-nicotinato de (E)-metilo.



- 5 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito en el Ejemplo 41 utilizando ácido (E)-prop-1-en-1-il-borónico. MS (ESI+) m/z 324.3 (M+H)⁺.

42-B. 2-(2,6-dietil-fenil)-4,7-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-5-ona.

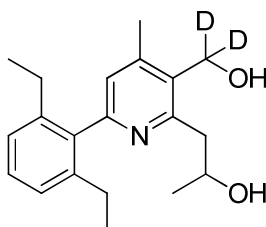


Una mezcla de 6-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-2-(prop-1-enil)-nicotinato de (E)-metilo (150 miligramos, 0.464 milimoles), H₂O (0.17 mililitros, 9.28 milimoles), y ácido trifluoro-acético (TFA) (2.9 mililitros, 37.1 milimoles) se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 30 minutos. Se observó material de partida. Se le agregaron ácido trifluoro-acético adicional (TFA) (0.5 mililitros), y H₂O (0.05 mililitros) y se continuó calentando a 160°C durante 45 minutos, y entonces a 140°C durante 2 horas. La reacción se vertió entonces en NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La

5

42-C. 1-(6-(2,6-dietil-fenil)-3-(hidroxi-(²H₂)-metil)-4-metil-piridin-2-il)-propan-2-ol.

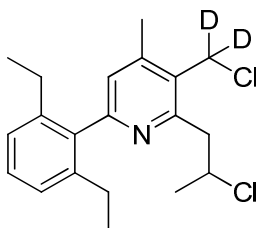
10



Una mezcla de 2-(2,6-dietil-fenil)-4,7-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-5-ona (118 miligramos, 0.381 milimoles), borodeuteriuro de sodio (63.9 miligramos, 1.53 milimoles) en THF/EtOH (2:1) (6 mililitros) se calentó a 60°C durante 3 horas. La reacción se diluyó con EtOAc, y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó con FCC (del 5 al 60 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el 1-(6-(2,6-dietil-fenil)-3-(hidroxi-(²H₂)-metil)-4-metil-piridin-2-il)-propan-2-ol. MS (ESI+) *m/z* 316.4 (M+H)⁺.

15

42-D. 3-(cloro-(²H₂)-metil)-2-(2-cloro-propil)-6-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-piridina.

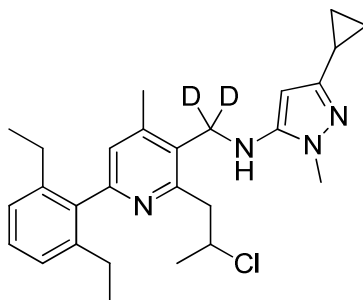


Una mezcla de 1-(6-(2,6-dietil-fenil)-3-(hidroxi-(²H₂)-metil)-4-metil-piridin-2-il)-propan-2-ol (99 miligramos, 0.314 milimoles), y SOCl₂ (0.14 mililitros, 1.88 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado cuidadosamente y se diluyó con EtOAc. Las capas se mezclaron y entonces se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El residuo, seguido de la concentración, proporcionó 3-(cloro-(²H₂)-metil)-2-(2-cloro-propil)-6-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-piridina cruda. MS (ESI+) *m/z* 352.2 (M+H)⁺.

20

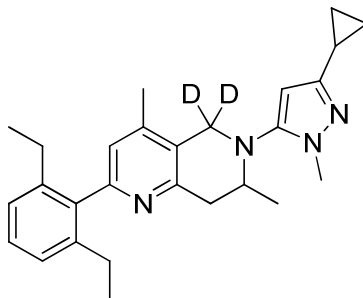
42-E. N-((2-(2-cloro-propil)-6-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-piridin-3-il)(²H₂)-metil)-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina.

25



Una mezcla de 3-(cloro-($^2\text{H}_2$)-metil)-2-(2-cloro-propil)-6-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-piridina (29.6 miligramos, 0.084 milimoles), 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (57.6 miligramos, 0.420 milimoles), NaI (37.8 miligramos, 0.252 milimoles), y DIEA (0.044 mililitros, 0.252 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 horas. La reacción entonces se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (del 5 al 100 % de EtOAc/heptano seguido por del 0 al 10 % de MeOH/DCM), para proporcionar la N-((2-(2-cloro-propil)-6-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-piridin-3-il)($^2\text{H}_2$)-metil)-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina. MS (ESI+) m/z 453.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

42-F. 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dietil-fenil)-4,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5- $^2\text{H}_2$)-1,6-naftiridina.

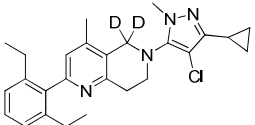
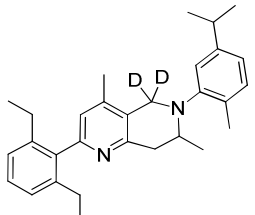


A una solución de N-((2-(2-cloro-propil)-6-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-piridin-3-il)($^2\text{H}_2$)-metil)-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (14.2 miligramos, 0.031 milimoles) en acetonitrilo (2 mililitros), se le agregó DIEA (0.016 mililitros, 0.094 milimoles), seguido por NaI (9.4 miligramos, 0.063 milimoles). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 30 minutos, en este punto, la reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y luego con salmuera. La capa orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4 , se filtró, y concentró. El residuo entonces se purificó con FCC (del 5 al 50 % de EtOAc/heptano), para proporcionar 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dietil-fenil)-4,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5- $^2\text{H}_2$)-1,6-naftiridina racémica. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.23 - 7.32 (m, 1 H) 7.13 (d, $J = 7.58$ Hz, 2 H) 6.91 (s, 1 H) 5.67 (s, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.41 - 3.53 (m, 1 H) 3.15 - 3.29 (m, 1 H) 2.87 (dd, $J = 17.05, 6.44$ Hz, 1 H) 2.33 (q, $J = 7.49$ Hz, 4 H) 2.22 (s, 3 H) 1.84 (tt, $J = 8.46, 5.05$ Hz, 1 H) 1.01 - 1.08 (m, 9 H) 0.82 - 0.89 (m, 2 H) 0.63 - 0.69 (m, 2 H). MS (ESI+) m/z 417.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Dos enantiómeros se obtuvieron mediante separación quiral (columna OD de 4.6 X 250 milímetros, EtOH al 5 % en heptano).

42-G Enantiómero 1: R_t 9.26 minutos, MS (ESI+) m/z 417.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

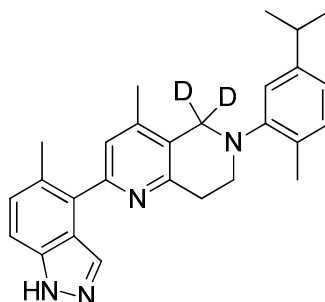
42-H Enantiómero 1: R_t 12.62 minutos, MS (ESI+) m/z 417.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
42-I		6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5- ² H ₂)-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 7.45 (t, J = 7.71 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.23 (d, J = 7.83 Hz, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 3.53 - 3.60 (m, 2 H) 3.48 (t, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.37 - 2.50 (m, 5 H) 2.18 - 2.31 (m, 2 H) 1.79 - 1.91 (m, J = 8.15, 8.15, 5.43, 5.31 Hz, 1 H) 1.10 (t, J = 7.45 Hz, 6 H) 0.84 - 0.93 (m, 4 H). MS (ESI+) m/z 437.3 (M+H) ⁺ .
42-J		43-J -2-(2,6-dietil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5- ² H ₂)-1,6-naftiridina racémica. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 4 H) 6.99 (s, 1 H) 6.91 (dd, J = 7.71, 1.64 Hz, 1 H) 3.53 - 3.60 (m, 1 H) 3.13 (dd, J = 16.93, 4.80 Hz, 1 H) 2.85 (dt, J = 13.71, 6.92 Hz, 1 H) 2.67 - 2.75 (m, 1 H) 2.22 - 2.32 (m, 10 H) 1.16 - 1.23 (m, 6 H) 0.93 - 1.03 (m, 9 H); MS (ESI+) m/z 429.4 (M+H) ⁺ . 43-K Enantiómero-1 R _t 5.38 minutos, (columna OD de 4.6 X 250 milímetros, EtOH al 5 % en heptano). MS (ESI+) m/z 429.4 (M+H) ⁺ 43-L Enantiómero-2 R _t 6.50 minutos, columna OD de 4.6 X 250 milímetros, EtOH al 5 % en heptano). MS (ESI+) m/z 429.4 (M+H) ⁺

Ejemplo 43

- 5 43-A. 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina.



10

Una solución de clorhidrato de 2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (3.10 gramos, 12.7 milimoles), Boc₂O (3.06 gramos, 14.0 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (3.34 mililitros, 19.1 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (30 mililitros) se dejó agitando a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con ácido cítrico acuoso al 5 % y dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se separó en un embudo de separación, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 80 gramos de gel de sílice (con pre-columna de 25 gramos de gel de sílice; eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 50:50), para dar el 2-cloro-4-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terbutilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.02 (s, 1

H), 4.47 (s, 2 H), 3.71 (t, $J = 5.81$ Hz, 2 H), 2.95 (br t, $J = 5.68$ Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H); MS (ESI+) m/z 283.30 (M+H)⁺.

A una suspensión de tricloruro de rutenio (0.141 gramos, 0.681 milimoles), y NaIO₄ (8.32 gramos, 38.9 milimoles) en H₂O (30 mililitros) a 0°C, se le agregó una solución de 2-cloro-4-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (2.75 gramos, 9.73 milimoles) en EtOAc (30 mililitros). Después de agitar durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó. Después de agitar durante 21.5 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 80 gramos de gel de sílice (con pre-columna de 25 gramos de gel de sílice; eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 70:30), para dar 2-cloro-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (2.10 gramos), como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (s, 1 H), 3.98 (t, $J = 6.32$ Hz, 2 H), 3.13 (t, $J = 6.32$ Hz, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 1.58 (s, 9 H).

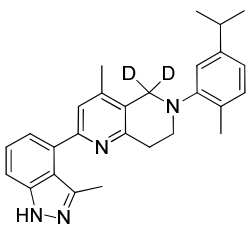
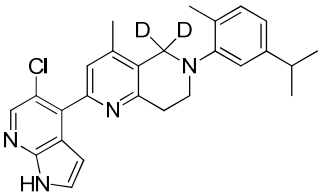
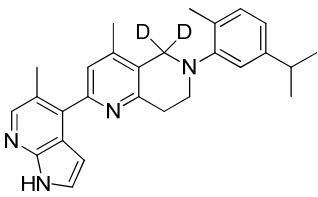
Una solución de 2-cloro-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (2.08 gramos, 7.01 milimoles), y una solución de complejo de borano-*d*₃-THF (21.0 mililitros, 21.0 milimoles) se dejó agitando a 60°C durante 17 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se apagó con metanol (2 mililitros). La mezcla se diluyó con NH₄Cl saturado acuoso, salmuera y EtOAc. Los productos se extrajeron dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar 2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *tert*-butilo junto con una impureza como un aceite incoloro (94 % de incorporación de deuterio). El material obtenido se utilizó sin mayor purificación: MS (ESI+) m/z 285.30 (M+H)⁺.

A una solución de 2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (1.59 gramos, 5.58 milimoles) en EtOAc (8 mililitros), se le agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (6.98 mililitros, 27.9 milimoles), y un sólido blanco precipitado. Después de agitar durante 1 hora, se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano adicional (6.98 mililitros, 27.9 milimoles). Después de agitar durante 1 hora adicional, se le agregó metanol (10 mililitros) a la mezcla de reacción, seguida por la adición de EtOAc (400 mililitros). El precipitado sólido se recolectó en un embudo, se lavó con EtOAc (100 mililitros), y se secó bajo presión reducida, para dar el producto deseado como una sal de clorhidrato (1.29 gramos). El sólido se neutralizó con Na₂CO₃ acuoso 2 M (10 mililitros) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros). La mezcla se dejó agitando durante 1 hora. La mezcla se diluyó con salmuera y dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se separó y se concentró para dar la 2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina (93 % D): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.96 (s, 1 H), 3.17 (t, $J = 5.94$ Hz, 2 H), 2.91 (t, $J = 5.94$ Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H).

Una suspensión de 2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina (0.92 gramos, 4.98 milimoles), 5-isopropil-2-metil-fenil-trifluoro-metan-sulfonato (4.22 gramos, 14.95 milimoles), aducto de Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (0.206 gramos, 0.199 milimoles), *rac*-BINAP (0.248 gramos, 0.399 milimoles), y Cs₂CO₃ (4.87 gramos, 14.95 milimoles) en tolueno (4 mililitros), y *tert*-butanol (0.7 mililitros) se dejó agitando a 90°C durante 17 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc y salmuera. Los productos se extrajeron tres veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 80 gramos de gel de sílice (con pre-columna de 15 gramos de gel de sílice; eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 80:20), seguido por cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 20 gramos de gel de sílice modificado por NH (con pre-columna de 15 gramos de gel de sílice modificado por NH; eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 90:10), para dar la 2-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina (94 %), como un sólido color naranja pálido: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.16 (d, $J = 7.83$ Hz, 1 H), 6.99 – 7.00 (m, 2 H), 6.92 – 6.95 (m, 1 H), 3.28 (t, $J = 5.81$ Hz, 2 H), 3.12 (t, $J = 5.81$ Hz, 2 H), 2.84 – 2.94 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.26 (d, $J = 6.82$ Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 317.40 (M+H)⁺.

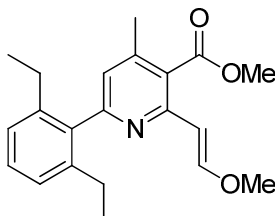
Una mezcla de 2-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina (120 miligramos, 0.379 milimoles), ácido 5-metil-1H-indazol-4-il-borónico (87 miligramos, 0.492 milimoles), Pd(PPh₃)₄ (43.8 miligramos, 0.038 milimoles), y K₃PO₄ (161 miligramos, 0.757 milimoles) en 1,4-dioxano (1.3 mililitros), y H₂O (0.13 mililitros) a 130°C durante 1 hora bajo nitrógeno en un reactor de microondas. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc y salmuera. Los productos se extrajeron dos veces con EtOAc, y la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 12 gramos de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc = 75:25 a 30:70), seguida por cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 12 gramos de gel de sílice modificado por NH (eluyente: heptano/EtOAc = 75:25 a 25:75), para dar la 6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.06 (br s, 1 H), 7.90 (d, $J = 1.01$ Hz, 1 H), 7.37 – 7.40 (m, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.66$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1 H), 7.07 (d, $J = 1.85$ Hz, 1 H), 6.95 (dd, $J = 1.85, 7.66$ Hz, 1 H), 3.37 (br t, $J = 5.81$ Hz, 2 H), 3.26 (br t, $J = 5.81$ Hz, 2 H), 2.87 – 2.97 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.28 (d, $J = 6.82$ Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 413.27 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
43-B		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5- ² H ₂)-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.78 (br s, 1 H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.35 – 7.39 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.10 – 7.15 (m, 2 H), 7.09 (d, <i>J</i> = 1.94 Hz, 1 H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 1.94, 7.58 Hz, 1 H), 3.27 (br t, <i>J</i> = 5.68 Hz, 2 H), 3.07 (br t, <i>J</i> = 5.68 Hz, 2 H), 2.82 – 2.92 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 413.4 (M+H) ⁺ .
43-C		2-(5-cloro-1H-pirrol-2-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5- ² H ₂)-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.95 (br s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 3.54 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.66 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 1.60 Hz, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 1.60, 7.66 Hz, 1 H), 6.30 (d, <i>J</i> = 3.54 Hz, 1H), 3.27 (br t, <i>J</i> = 5.68 Hz, 2 H), 3.09 (br t, <i>J</i> = 5.68 Hz, 2 H), 2.83 – 2.93 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 433.13 (M+H) ⁺ .
43-D		6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5- ² H ₂)-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.55 (br s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.40 – 7.41 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.10 – 7.10 (m, 1 H), 6.89 – 6.91 (m, 1 H), 6.22 – 6.23 (m, 1 H), 3.27 (br t, <i>J</i> = 5.81 Hz, 2 H), 3.08 (br t, <i>J</i> = 5.68 Hz, 2 H), 2.84 – 2.91 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.82 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 413.3 (M+H) ⁺ .

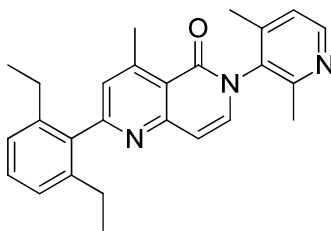
Ejemplo 44

44-A. 6-(2,6-dietil-fenil)-2-(2-metoxi-vinil)-4-metil-nicotinato de (E)-metilo.



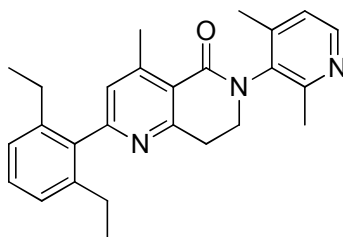
5 El compuesto del título se preparó con de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 41. MS (ESI+) m/z 354.4 (M+H)⁺.

44-B. 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-4-metil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona.



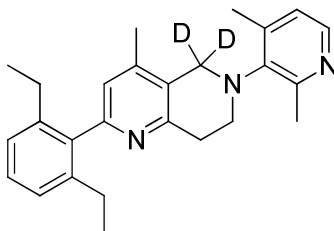
5 A una solución de 6-(2,6-dietil-fenil)-2-(2-metoxi-vinil)-4-metil-nicotinato de (*E*)-metilo (82 miligramos, 0.23 milimoles) en tolueno (2.8 mililitros), y ácido acético (1.9 mililitros), se le agregó 2,4-dimetil-piridin-3-amina (425 miligramos, 3.48 milimoles). La reacción se calentó a 115°C durante 6 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (del 40 al 80 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 3 H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 6.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 2.24 - 2.35 (m, 7 H), 2.11 (s, 3 H), 1.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 6 H); MS (ESI+) *m/z* 398.3 (M+H)⁺.

44-C. 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-4-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona.



10 A una solución de 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-4-metil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (44 miligramos, 0.11 milimoles), y formato de amonio (70 miligramos, 1.1 milimoles), se le agregó Pd/C (118 miligramos, 5 %). La reacción se selló y se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción se filtró. El residuo se purificó por medio de FCC (del 40 al 80 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 400.4 (M+H)⁺.

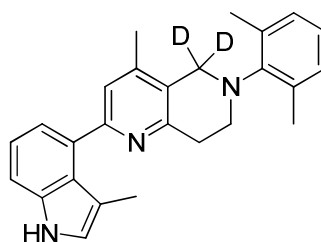
15 44-D. 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina.



20 A la 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-4-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (32 miligramos, 0.08 milimoles), se le agregó una solución de deuteriuro de litio y aluminio 1M (1.60 mililitros). Después de 16 horas, solución se enfrió a 0°C y se le agregó lentamente sulfato de hidrato de sodio. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (del 0 al 70 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.13 (d, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.06 - 7.11 (m, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 3.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 2.99 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.27 (q, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.00 (t, 6 H); MS (ESI+) *m/z* 388.3 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

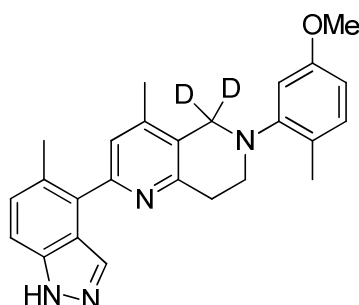
25 44-E. 6-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-(5,5-²H₂)tetrahidro-1,6-naftiridina.



^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.88 (br. s., 1 H), 7.38 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.03 - 7.08 (m, 2 H), 6.99 - 7.03 (m, 1 H), 6.94 - 6.99 (m, 1 H), 3.44 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.02 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 2.31 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 384.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Ejemplo 45

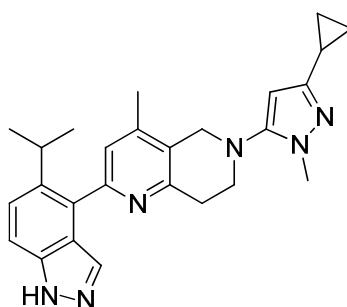
6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5- $^2\text{H}_2$)-1,6-naftiridina.



A una solución de 6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (48 miligramos, 0.085 milimoles), preparada como en el Ejemplo 40, en tetrahidrofurano (THF) (170 microlitros), se le agregó una solución de deuteriuro de litio y aluminio 1M (424 microlitros). Después de 2.5 horas, solución se enfrió a 0°C y se le agregó lentamente sulfato de sodio hidratado. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (del 50 al 80 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.99 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.35 (m, 2 H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.62 (dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 3.09 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 401.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 46

46-A. 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.



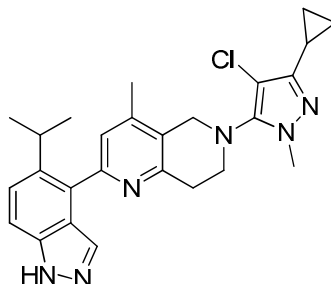
Se utilizaron microondas para irradiar una suspensión de clorhidrato de 2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (1.00 gramos, 4.56 milimoles), 3-ciclopropil-3-oxo-propanoato de metilo (1.298 gramos, 9.13 milimoles), 4-pirrolidino-piridina (0.068 gramos, 0.456 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (1.20 mililitros, 6.85 milimoles) en tolueno (10 mililitros) a 150°C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con HCl acuoso 1 M (10 mililitros), y EtOAc. Los productos se extrajeron dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con una solución mezclada de HCl acuoso 1 M/salmuera (1 mililitros/2 mililitros), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para dar crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 12 gramos de gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc = de 90:10 a 0:100), para dar 1-(2-cloro-4-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-3-ciclopropil-propan-1,3-diona cruda (0.70 gramos): MS (ESI+) m/z

293.31 (M+H)⁺. El material obtenido se utilizó sin mayor purificación.

Se utilizaron microondas para irradiar una solución del crudo que dio 1-(2-cloro-4-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-3-ciclopropil-propan-1,3-diona cruda (0.70 gramos), piridina (1.5 mililitros, 19.1 milimoles), reactivo de Lawesson (1.064 gramos, 2.63 milimoles), e hidrazina de metilo (0.151 mililitros, 2.87 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (9 mililitros) a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 80 gramos de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc = 80:20 a 0:100), para dar la 2-cloro-6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (110 miligramos): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.02 (s, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.08 – 3.23 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 1.83 – 1.90 (m, 1 H), 0.86 – 0.91 (m, 2 H), 0.68 – 0.72 (m, 2 H); MS (ESI⁺) *m/z* 303.28 (M+H)⁺.

Se utilizaron microondas se utilizó para irradiar una solución de 2-cloro-6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (30 miligramos, 0.099 milimoles), 5-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol crudo (38.2 miligramos, 0.119 milimoles), Pd(PPh₃)₄ (11.45 miligramos, 9.91 micromoles), y K₃PO₄ (42.1 miligramos, 0.198 milimoles) en 1,4-dioxano (0.5 mililitros), y H₂O (0.05 mililitros) a 130°C durante 1 hora bajo nitrógeno. Se le agregó Pd(PPh₃)₄ adicional (22.90 miligramos, 0.020 milimoles) a la mezcla. Se irradiaron microondas a la mezcla a 130°C durante 2 horas adicionales bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con salmuera y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 12 gramos de gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH = 100:0 a 10:1), para dar la 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.98 (br s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 0.76 Hz, 1 H), 7.45 – 7.51 (m, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.30 – 3.33 (app t, 2 H), 3.15 – 3.24 (m, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.87 – 1.94 (m, 1 H), 1.25 (d, *J* = 7.07 Hz, 6 H), 0.89 – 0.94 (m, 2 H), 0.72 – 0.76 (m, 2 H); MS (ESI⁺) *m/z* 427.33 (M+H)⁺.

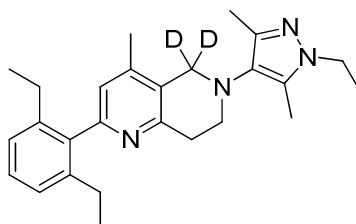
46-B. 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.



A una solución de 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (20 miligramos, 0.047 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (0.5 mililitros), se le agregó NCS (6.26 miligramos, 0.047 milimoles), a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2.5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 12 gramos de gel de sílice modificado por NH (eluyente: DCM/MeOH = 100:0 a 10:1), para dar el producto deseado junto con una pequeña cantidad de pinacol (10 miligramos). El producto crudo se purificó mediante HPLC (C18, H₂O (NH₄OH al 0.1 %)/CH₃CN), para dar la 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (2.6 miligramos), como un sólido color rosado: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.02 (br s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.46 – 7.51 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.58 (t, *J* = 5.81 Hz, 2 H), 3.16 – 3.23 (m, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.85 – 1.92 (m, 1 H), 1.26 (d, *J* = 6.82 Hz, 6 H), 0.93 (s, 2 H), 0.90 – 0.92 (m, 2 H); MS (ESI⁺) *m/z* 461.14 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

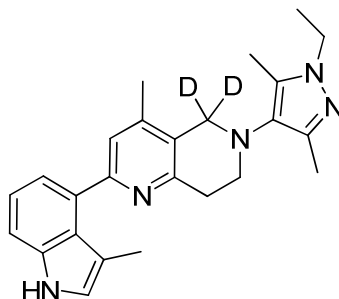
47-A. 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina.



Una mezcla de 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (88 mili-gramos, 0.211 milimoles), preparada con un método similar al descrito en el Ejemplo 41, y deuterio de litio y aluminio 1M (2.11 mililitros, 2.11 milimoles), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción entonces se apagó con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ y entonces se diluyó con tetrahidrofurano (THF), y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante HPLC (XB C18 acetonitrilo del 15 al 85 % en H_2O con NH_4OH al 0.1 %), para proporcionar la 2-(2,6-dietil-fenil)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5- $^2\text{H}_2$)-1,6-naftiridina, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.12 (d, J = 7.83 Hz, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 3.93 (q, J = 7.07 Hz, 2 H) 3.29 (d, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.93 (t, J = 5.56 Hz, 2 H) 2.25 (q, J = 7.49 Hz, 4 H) 2.17 (d, J = 13.89 Hz, 9 H) 1.26 (t, J = 7.20 Hz, 3 H) 0.98 (t, J = 7.58 Hz, 6 H). MS (ESI+) m/z 405.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

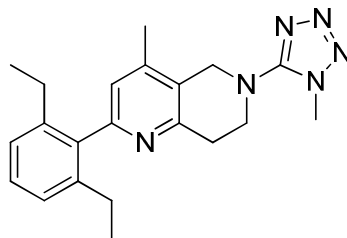
47-B. 6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5- $^2\text{H}_2$)-1,6-naftiridina.



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.88 (br. s., 1 H) 7.38 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 2 H) 6.94 (d, J = 6.32 Hz, 1 H) 3.93 (q, J = 7.33 Hz, 2 H) 3.33 (br. s., 1 H) 3.28 (s, 1 H) 2.98 (t, J = 5.68 Hz, 2 H) 2.12 - 2.25 (m, 9 H) 1.89 (s, 3 H) 1.27 (t, J = 7.20 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 402.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 48

2-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.



Una solución de 6-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-2-vinil-nicotinato de metilo (0.50 gramos, 1.62 milimoles), y acetato de amonio (1.25 gramos, 16.2 milimoles) en AcOH (9 mililitros) se dejó agitando a 120°C en un tubo sellado. Después de agitar durante 14 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se dividió entre dicloro-metano (DCM) y Na_2CO_3 acuoso 2 M, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica separada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre 40 gramos de gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc = 80:20 a 0:100), para dar la 2-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29 (t, J = 7.75 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 7.75 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.01 (br s, 1 H), 3.58 - 3.62 (m, 2 H), 3.20 (t, J = 6.57 Hz, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.31 - 2.37 (m, 4 H), 1.06 (t, J = 7.58 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 295.32 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

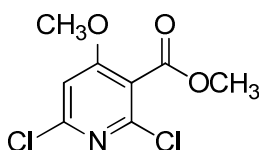
En un matraz en donde se puso 2-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (299 miligramos, 1.016 milimoles), se le agregó LAH en tetrahidrofurano (THF) (5.0 mililitros, 5.08 milimoles). Después de agitar durante 45 minutos, se le agregó LAH en tetrahidrofurano (THF) adicional (5.0 mililitros, 5.08 milimoles). Después de agitar durante 2.5 horas adicionales, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y entonces con NaOH acuoso 1 M. Los productos se extrajeron con dicloro-metano (DCM). La solución orgánica separada se concentró, para dar el crudo. El producto crudo se disolvió en HCl/MeOH 1.25 M (3 mililitros), y se agitó durante 5 minutos. La solución se concentró, para dar crudo como un aceite amarillo. El producto crudo se disolvió en acetato de isopropilo, y se concentra para dar el producto deseado como su sal de clorhidrato. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.25 - 7.27 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.50 (br t, J = 6.06 Hz, 2 H), 3.25 (br t, J = 6.06 Hz, 2 H),

2.30 – 2.35 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 1.05 (t, $J = 7.58$ Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 281.35 (M+H)⁺.

A una solución de diclorhidrato de 2-(2,6-dietil-fenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (21.7 miligramos, 0.061 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (0.5 mililitros), se le agregó *n*-BuLi 1.6 M en hexanos (0.119 mililitros, 0.190 milimoles), a -78°C bajo nitrógeno. Después de agitar durante 10 minutos a la misma temperatura, se le agregó 1-metil-5-(metil-sulfonyl)-1*H*-tetrazol (24.90 miligramos, 0.154 milimoles). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 19 horas. La mezcla se diluyó con salmuera y EtOAc. Los productos se extrajeron con EtOAc, y la capa orgánica se concentró. El producto crudo se purificó mediante RP-HPLC (X-Bridge Fenil[®], H₂O (NH₄OH al 0.1 %)/CH₃CN), entonces las fracciones, incluyendo el producto deseado se liofilizaron, para dar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.26 – 7.30 (m, 2 H), 7.14 (d, $J = 7.58$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.68 (t, $J = 5.94$ Hz, 2 H), 3.25 (br t, $J = 5.94$ Hz, 2 H), 2.30 – 2.37 (m, 7 H), 1.06 (t, $J = 7.58$ Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 363.27 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

49-A. 2,6-dicloro-4-metoxi-nicotinato de metilo.

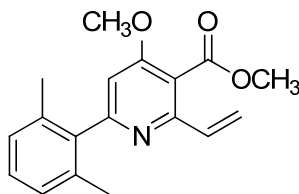


A una solución de 2,4,6-tricloro-nicotinato de metilo [(5.04 gramos, 20.96 milimoles), preparado, como se describe en la Publicación Internacional Número WO2010/31589] en metanol (MeOH) (52 mililitros), se le agregó el metóxido de sodio (25 % en peso en metanol (MeOH), 5.04 mililitros, 22.0 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla blanca nebulosa se agitó durante 17 horas, entonces se dividió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 20 % de EtOAc:heptano), para proporcionar el 2,6-dicloro-4-metoxi-nicotinato de metilo. MS (ESI+) m/z 236.1 (M+H)⁺.

También se preparó 2,6-dicloro-4-metoxi-nicotinato de metilo empleando el método alternativo descrito a continuación:

Una solución de TMPMgCl·LiCl 1.0 M en tetrahidrofurano (THF) y tolueno [(15.6 mililitros, 15.6 milimoles), se agregó a 2,6-dicloro-4-metoxi-piridina (2.32 gramos, 13.0 milimoles), preparada como se describe en la Publicación Internacional Número WO2007/21710] y la mezcla de reacción color naranja-café clara se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se le agregó por goteo la solución de Grignard resultante a una solución de cloroformato de metilo (3.08 mililitros, 39.1 milimoles) en tolueno (52 mililitros). Después de agitar durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 25 % de EtOAc:heptanos), para proporcionar 2,6-dicloro-4-metoxi-nicotinato de metilo.

49-B. 6-(2,6-dimetil-fenil)-4-metoxi-2-vinil-nicotinato de metilo.

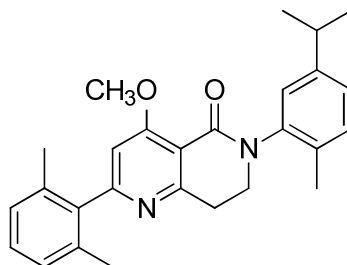


Una mezcla de 2,6-dicloro-4-metoxi-nicotinato de metilo (2.3 gramos, 9.74 milimoles), ácido 2,6-dimetil-fenil-borónico (1.75 gramos, 11.7 milimoles), Pd(PPh₃)₄ (1.13 gramos, 0.974 milimoles), y una solución acuosa de carbonato de sodio 2.0 M (14.6 mililitros, 29.2 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (97 mililitros) se desgasificó mediante evacuación y vuelta a llenar con nitrógeno (5 ciclos). La mezcla de reacción entonces se calentó a 110°C , y se agitó a esta temperatura. Después de 16.5 horas, se le agregó 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (4.17 mililitros, 24.36 milimoles) a la mezcla de reacción, seguido por Pd(PPh₃)₄ (500 miligramos, 0.417 milimoles), y una solución acuosa de carbonato de sodio 2.0 M (7 mililitros, 13.98 milimoles). La mezcla resultante se agitó además a 110°C .

Después de 4.5 horas, la mezcla de reacción se filtró caliente, se enjuagó con EtOAc, y el filtrado se concentró sobre el evaporador giratorio para remover una porción de la N,N-dimetil-formamida. El concentrado residual se dividió entre EtOAc y agua con salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces), y las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (3 veces), entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 25 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el 6-(2,6-dimetil-fenil)-4-metoxi-2-vinil-nicotinato de metilo. MS (ESI+) m/z 298.2 (M+H)⁺.

49-C. 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona.



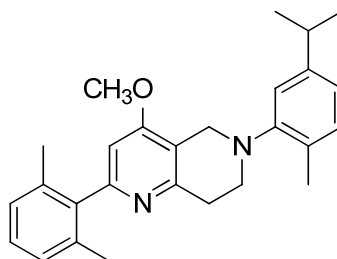
5

Una solución de 6-(2,6-dimetil-fenil)-4-metoxi-2-vinil-nicotinato (1.77 gramos, 5.95 milimoles), y 5-isopropil-2-metil-anilina (4.44 gramos, 29.8 milimoles) en tolueno (26.5 mililitros), y ácido acético (13.2 mililitros) se calentó a 110°C, y se agitó a esta temperatura. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se removió a partir del calor y se concentró sobre el evaporador giratorio para remover el volumen del solvente. El residuo se dividió entre EtOAc y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N con salmuera agregada. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 15 % de EtOAc/DCM), para proporcionar la 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. El producto contenía algo de 5-isopropil-2-metil-anilina y se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI+) m/z 415.2 (M+H)⁺.

10

15

49-D. 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.



20

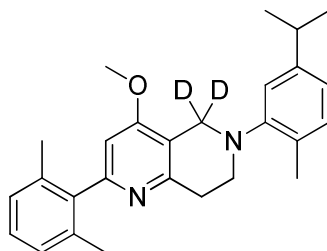
25

30

A una solución de hidruro de litio 1.0 M y aluminio en tetrahidrofurano (THF) (405 microlitros, 0.405 milimoles), se le agregó a un frasco que contenía 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (42 mili-gramos, 0.101 milimoles). La mezcla de reacción, que se burbujeó y se hizo color naranja claro, se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con 1 mililitro de tetrahidrofurano (THF), y se enfrió a 0°C con un baño de hielo. Se le agregaron por goteo 150 microlitros de una mezcla 9:1 de THF/H₂O, seguido por la adición lenta de 100 microlitros de NaOH acuoso 1 N. Después de agitar durante 5 minutos, el baño de hielo se removió y se le agregaron en secuencia 100 microlitros de H₂O y 1 mililitro de tetrahidrofurano (THF). La mezcla se agitó durante 10 minutos, entonces se le agregaron 150 miligramos de sulfato de magnesio y el matraz se agitó y se revolvió gentilmente. La mezcla entonces se filtró sobre Celite® y la torta del filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 20 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.19 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 1 H) 7.09 - 7.14 (m, 3 H) 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 6.89 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 4.00 - 4.03 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.22 (t, J = 5.7 Hz, 2 H) 2.97 (t, J = 5.6 Hz, 2 H) 2.86 (septeto, J = 6.8 Hz, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.03 (s, 6 H) 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 401.3 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

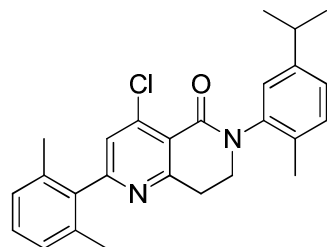
49-E. 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-(5,5-²H₂)-1,6-naftiridina.



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.16 - 7.22 (m, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 3 H) 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.21 (t, J = 5.7 Hz, 2 H) 2.96 (t, J = 5.7 Hz, 2 H) 2.85 (septeto, J = 6.9 Hz, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.03 (s, 6 H) 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 403.3 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 50

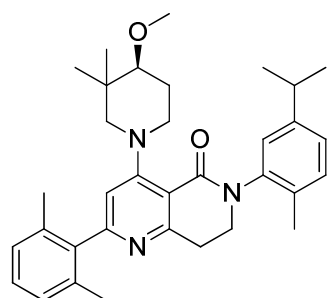
50-A. 4-cloro-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona.



A una solución de la 2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (1.49 gramos, 3.59 milimoles) en dioxano (23.96 mililitros), se le agregó trimetil-silanolato de potasio (2.306 gramos, 17.97 milimoles) como un sólido en una porción. El recipiente de presión de 75 mililitros se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de abrir el recipiente. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua y dicloro-metano (DCM), y el pH acuoso se ajustó a un pH de 7 con HCl 1N. Las capas acuosas se extrajeron adicionalmente con dicloro-metano (DCM) (2 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. La 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-hidroxi-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona cruda se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación.

A una solución de la 2-(2,6-dimetil-fenil)-4-hidroxi-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona cruda (1.4 gramos, 3.50 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (35.0 mililitros), se le agregó reactivo de Vilsmeier (0.895 gramos, 6.99 milimoles) como un sólido en una porción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se agregaron 500 miligramos de reactivo de Vilsmeier, y se continuó la agitación. Después de 35 minutos, se agregó una porción adicional de 200 miligramos de reactivo de Vilsmeier, y se continuó la agitación. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio que contenía NaOH 1 N. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 20 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la 4-cloro-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. MS (ESI+) m/z 419.2 (M+H) $^+$.

50-B. (S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona.



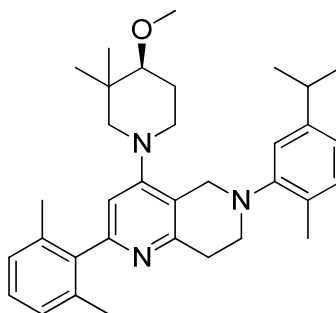
- Un matraz de reacción de 10 mililitros que contenía una solución color naranja de 4-cloro-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (100 miligramos, 0.239 milimoles), (S)-4-metoxi-3,3-dimetil-piperidina, sal de HCl (129 miligramos, 0.716 milimoles), y DIEA (208 microlitros, 1.193 mili-moles) en N,N-dimetil-acetamida (1.2 mililitros), se colocó en un baño de arena previamente calentado a 110°C, y se agitó a esa temperatura. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, entonces se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se vertió en una mezcla de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la (S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.07 - 7.25 (m, 6 H) 6.73 (s, 1 H) 3.80 - 3.96 (m, 1 H) 3.63 - 3.79 (m, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.09 - 3.24 (m, 2 H) 2.93 - 3.07 (m, 3 H) 2.79 - 2.92 (m, 2 H) 2.18 - 2.22 (m, 3 H) 2.06 (s, 6 H) 1.79 - 1.94 (m, 1 H) 1.48 - 1.65 (m, 1 H) 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.14 - 1.19 (m, 1 H) 0.90 (s, 3 H) 0.83 (s, 1 H)* 0.78 (s, 2 H)*; MS (ESI+) *m/z* 526.3 (M+H)⁺. (*indica un grupo metilo que aparece como dos picos debidos a una rotación restringida).
- Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
50-C		2-(2,6-dimetil-fenil)-4-((2-hidroxi-2-metil-propil)(metil-amino)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.05 - 7.26 (m, 6 H) 6.91 (s, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 3.86 - 4.00 (m, 1 H) 3.63 - 3.75 (m, 2 H) 3.17 - 3.29 (m, 2 H) 3.03 (s, 3 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 2.88 (quinteto, J = 6.9 Hz, 1 H) 2.19 (s, 3 H) 2.04 (s, 6 H) 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.04 (s, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 486.3 (M+H) ⁺ .
50-D		4-((ciclopropil-metil)(propil-amino)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.06 - 7.26 (m, 6 H) 6.68 (s, 1 H) 3.82 - 3.93 (m, 1 H) 3.63 - 3.73 (m, 1 H) 3.35 - 3.51 (m, 2 H) 3.07 - 3.31 (m, 3 H) 2.93 - 3.04 (m, 1 H) 2.87 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.06 (s, 6 H) 1.49 - 1.59 (m, 2 H) 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.01 - 1.08 (m, 1 H) 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3 H) 0.43 - 0.50 (m, 2 H) 0.10 - 0.16 (m, 2 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 496.3 (M+H) ⁺ .
50-E		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2-metoxi-etil)(metil-amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.07 - 7.24 (m, 6 H) 6.67 (s, 1 H) 3.83 - 3.93 (m, 1 H) 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.53 - 3.56 (m, 2 H) 3.47 - 3.53 (m, 2 H) 3.23 (dd, J = 9.5, 4.2 Hz, 1 H) 3.20 (s, 3 H) 2.95 - 3.05 (m, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.87 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1 H) 2.18 (s, 3 H) 2.06 (s, 6 H) 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 472.3 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
50-F		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.08 - 7.24 (m, 6 H) 6.69 (s, 0.5 H)* 6.64 (s, 0.5 H)* 3.87 - 3.99 (m, 2 H) 3.65 - 3.85 (m, 1 H) 3.52 (qd, 1 H) 3.35 - 3.44 (m, 1 H) 3.24 (d, J = 1.8 Hz, 3 H) 3.11 - 3.22 (m, 1 H) 2.94 - 3.10 (m, 1 H) 2.88 (quinteto, J = 6.9 Hz, 1 H) 2.18 (d, J = 4.3 Hz, 3 H) 2.06 (s, 6 H) 1.65 - 1.96 (m, 4 H) 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 2 H)* 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 6 H) 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 1 H)*, * indica picos adicionales debidos a una rotación restringida; MS (ESI+) <i>m/z</i> 512.3 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 51

51-A. (S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.



5

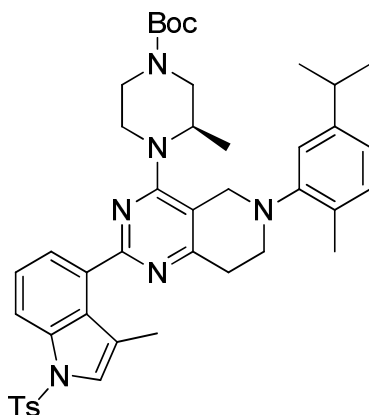
Una solución 1.0 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (THF) (23.0 mililitros, 3.00 milimoles) se agregó a un recipiente que contenía (S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (63 miligramos, 0.120 milimoles). El matraz de la reacción se tapó entonces, y la mezcla de reacción color rosado se calentó a 55°C, y se agitó a esa temperatura. Después de 1.5 horas, el baño de aceite se removió, la mezcla de reacción se diluyó con 6 mililitros de tetrahidrofurano (THF), y el matraz de la reacción se enfrió hasta 0°C. Entonces se agregaron por goteo 0.9 mililitros de una mezcla de 9:1 de THF/H₂O, seguida por 3 mililitros de tetrahidrofurano (THF), y se agregaron lentamente 0.3 mililitros de NaOH 2 N. Después de agitar durante 5 minutos, el baño de hielo se removió, y se agregaron 600 microlitros de H₂O y 6 mililitros de tetrahidrofurano (THF). La mezcla se agitó durante 10 minutos, entonces se agregaron 900 miligramos de sulfato de magnesio, y la mezcla se agitó adicionalmente. La mezcla entonces se filtró sobre Celite® y la torta del filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 50 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar la (S)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.14 - 7.19 (m, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 3 H) 6.94 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 6.83 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 4.10 - 4.22 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 2.73 - 3.04 (m, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 2.00 (s, 6 H) 1.91 - 2.03 (m, 2 H) 1.58 (d, J = 9.3 Hz, 1 H) 1.20 - 1.28 (m, 1 H) 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.01 (d, J = 10.4 Hz, 6 H); MS (ESI+) *m/z* 512.4 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
51-B		1-((2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)(metil)-amino)-2-metil-propan-2-ol. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 3 H) 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 4.05 - 4.10 (m, 2 H) 3.11 (s, 2 H) 2.91 (s, 3 H) 2.89 -2.96 (m, 2 H) 2.80 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 0 H) 2.23 (s, 3 H) 2.01 (s, 6 H) 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 1.06 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 472.3 (M+H) ⁺ .
51-C		N-(ciclopropil-metil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-N-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-amina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.14 - 7.22 (m, 1 H) 7.07 - 7.12 (m, 3 H) 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 6.85 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 4.03 - 4.09 (m, 2 H) 3.14 (t, J = 7.1 Hz, 2 H) 2.89 -2.98 (m, 4 H) 2.80 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.01 (s, 6 H) 1.45 (m, 2 H) 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6 H) 0.87 - 0.94 (m, 1 H) 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3 H) 0.35 - 0.42 (m, 2 H) 0.04 - 0.10 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 482.3 (M+H) ⁺ .
51-D		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-amina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 3 H) 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 6.85 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 4.04 - 4.08 (m, 2 H) 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 2 H) 3.29 (t, J = 6.2 Hz, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 3.19 - 3.24 (m, 2 H) 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 2.75 -2.88 (m, 4 H) 2.23 (s, 3 H) 2.02 (s, 6 H) 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 458.3 (M+H) ⁺ .
51-E		2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.08 - 7.13 (m, 3 H) 6.90 - 6.94 (m, 2 H) 6.86 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) 4.23 (d, J = 15.7 Hz, 1 H) 4.02 (d, J = 15.7 Hz, 1 H) 3.34 - 3.42 (m, 1 H) 3.26 - 3.30 (m, 2 H) 3.25 (s, 3 H) 3.15 - 3.22 (m, 1 H) 2.89 - 3.09 (m, 3 H) 2.82 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.00 (s, 6 H) 1.97 - 2.11 (m, 2 H) 1.34 -1.44 (m, 1 H) 1.19 -1.25 (m, 1 H) 1.17 (d, J = 6.8, Hz, 3 H)* 1.15 (d, J = 6.8, Hz, 3 H)* 0.91 (d, 3 H), * indica picos adicionales debidos a una rotación restringida; MS (ESI+) m/z 498.4 (M+H) ⁺ .

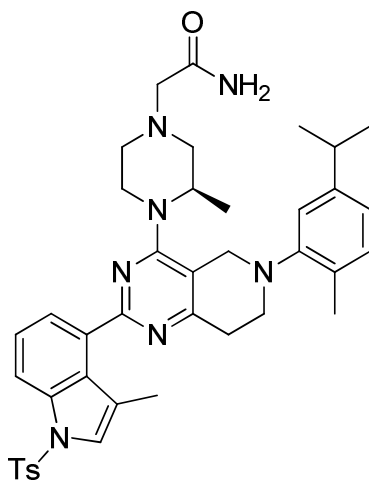
Ejemplo 52

52-A. (*R*)-4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo



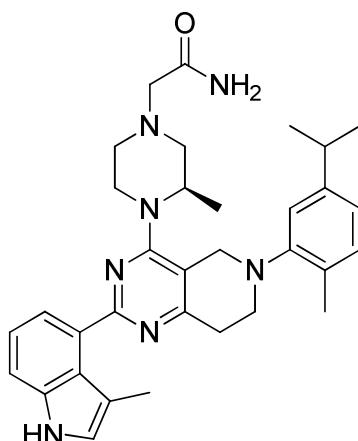
- 5 Una mezcla de la 4-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (Ejemplo 17-E) (0.274 gramos, 0.468 milimoles), (*R*)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (0.375 gramos, 1.87 milimoles), y DIEA (0.33 mililitros, 1.87 milimoles) en N,N-dimetil-acetamida (3 mililitros) se calentó a 125°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó entonces sobre Na₂SO₄, se concentró, se purificó por medio de FCC (del 0 al 40 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 749.4 (M+H)⁺.

52-B. (*R*)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-acetamida



- 15 Una solución del (*R*)-4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (0.143 gramos, 0.191 mili-moles), ácido trifluoro-acético (TFA) (2 mililitros), y dicloro-metano (DCM) (3 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse. Al residuo resultante en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros) se le agregaron DIEA (0.133 mililitros, 0.764 milimoles), 2-bromo-acetamida (0.040 gramos, 0.287 mili-moles), y yoduro de sodio (0.043 gramos, 0.287 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y luego con salmuera. La capa orgánica se secó entonces sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó por medio de FCC (del 60 al 90 % de EtOAc/ heptano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 706.4 (M+H)⁺.

52-C. (*R*)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-acetamida.



Una mezcla de la (*R*)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il)-acetamida (0.075 miligramos, 0.106 mili-moles), hidróxido de amonio al 30 % (0.63 mililitros 15.94 milimoles), e hidróxido de potasio (0.054 gramos, 0.956 milimoles) en etanol (3 mililitros), se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y entonces se filtró antes de purificarse por medio de HPLC (RP C18, del 15 al 85 % de CH₃CN en H₂O con NH₄OH al 0.1 %, para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 9.16 (br. s., 1 H) 7.45 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J = 7.20, 1.14 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J = 15.28, 7.71 Hz, 2 H) 7.01 - 7.09 (m, 2 H) 6.82 - 6.94 (m, 2 H) 5.80 (br. s., 1 H) 3.94 - 4.13 (m, 3 H) 3.51 - 3.60 (m, 1 H) 3.41 - 3.50 (m, 1 H) 3.28 - 3.41 (m, 2 H) 2.95 - 3.12 (m, 2 H) 2.82 - 2.95 (m, 3 H) 2.78 (d, J = 10.86 Hz, 1 H) 2.57 - 2.66 (m, 1 H) 2.47 - 2.56 (m, 1 H) 2.37 (td, J = 10.74, 3.03 Hz, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 1.30 (d, J = 6.82 Hz, 3 H) 1.23 (dd, J = 6.82, 1.01 Hz, 6 H); MS (ESI+) *m/z* 552.4 (M+H)⁺.

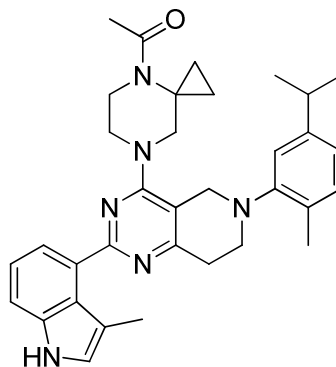
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos MS (ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺
52-D		(<i>R</i>)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(2-(trifluorometil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7.75 - 7.80 (m, 2 H) 7.65 (t, J = 7.45 Hz, 1 H) 7.56 (t, J = 7.71 Hz, 1 H) 7.14 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 7.06 (br. s., 1 H) 6.96 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 6.91 (dd, J = 7.71, 1.64 Hz, 1 H) 3.92 - 4.04 (m, 2 H) 3.67 (d, J = 12.38 Hz, 2 H) 3.21 - 3.40 (m, 4 H) 3.08 (t, J = 5.81 Hz, 2 H) 2.77 - 2.98 (m, 4 H) 2.60 - 2.74 (m, 1 H) 2.47 - 2.60 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 1.24 (d, J = 6.82 Hz, 6 H) 1.09 (d, J 5.81 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 567.4 (M+H)⁺.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
52-E		(<i>R</i>)-2-(4-(2-(2,6-dimetil-fenil)-6-(o-toluidil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.14 - 7.27 (m, 4 H), 7.05 - 7.12 (m, 2 H), 6.97 - 7.04 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 3.57 (t, J = 12.4 Hz, 2 H), 3.24 - 3.29 (m, 2 H), 3.15 - 3.23 (m, 1 H), 3.11 (app. d, J = 16.2 Hz, 1 H), 2.96 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.90 (dd, J = 12.8, 8.7 Hz, 1 H), 2.81 (s, 1 H), 2.75 - 2.79 (m, 1 H), 2.59 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 2.43 - 2.48 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.06 (s, 6 H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3 H); MS (ESI ⁺) m/z 485.2 (M+H) ⁺ .
52-F		(<i>R</i>)-2-(2-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(o-toluidil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)-acetamida. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8.23 (br. s., 1 H), 7.44 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 3 H), 7.11 - 7.15 (m, 1 H), 7.05 - 7.08 (m, 1 H), 7.03 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.68 (d, J = 12.1 Hz, 2 H), 3.23 - 3.39 (m, 4 H), 3.13 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.89 - 3.02 (m, 2 H), 2.84 (app. d, J = 16.9 Hz, 1 H), 2.64 - 2.73 (m, 1 H), 2.59 (t, J = 9.9 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.10 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.11 (d, J = 6.1 Hz, 3 H); MS (ESI ⁺) m/z 510.3 (M+H) ⁺ .
52-G		(<i>R</i>)-2-(4-(6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8.25 (br. s., 1 H), 7.44 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.1, 0.5 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.05 - 7.07 (m, 1 H), 7.03 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 3.66 (app. d, J = 11.9 Hz, 2 H), 3.24 - 3.38 (m, 4 H), 3.14 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.90 - 3.03 (m, 2 H), 2.85 (app. d, J = 16.9 Hz, 1 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H), 2.60 (t, J = 9.9 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.10 (d, J = 0.8 Hz, 3 H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3 H); MS (ESI ⁺) m/z 544.3 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
52-H		(R)-2-(4-(6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.15 - 7.20 (m, 2 H), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.07 (m, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.01 (br. s., 2 H), 3.53 - 3.62 (m, 2 H), 3.31 (br. s, 2 H), 3.26 - 3.29 (m, 1 H), 3.17 - 3.25 (m, 1 H), 3.11 (app. d, J = 16.2 Hz, 1 H), 2.88 - 2.99 (m, 3 H), 2.76 - 2.82 (m, 2 H), 2.57 - 2.65 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.05 (s, 6 H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 519.2 (M+H) ⁺ .
52-I		(R)-2-(4-(6-(5-cloro-2-metil-fenil)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-piperazin-1-il)-acetamida. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.13 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 3 H), 7.11 - 7.15 (m, 1 H), 7.08 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 3.97 - 4.08 (m, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 2 H), 3.13 (app. d, J = 16.2 Hz, 1 H), 3.06 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 2.92 - 3.00 (m, 1 H), 2.77 - 2.86 (m, 2 H), 2.54 - 2.57 (m, 3 H), 2.23 - 2.26 (m, 3 H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 545.2 (M+H) ⁺ .

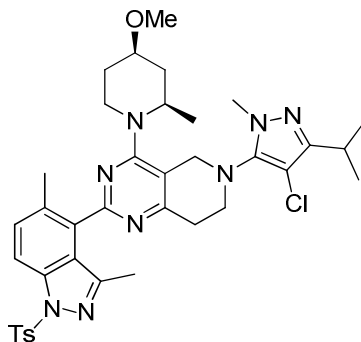
Ejemplo 53 1-(7-(6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-4,7-diazaespiro-[2.5]-octan-4-il)-etanona.



- 5 Se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 52, utilizando el diclorhidrato de 4,7-diazaespiro-[2.5]-octano. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.89 (s, 1 H) 7.41 (dd, J = 7.83, 1.01 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J = 7.33, 1.01 Hz, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 3 H) 6.99 (d, J = 1.26 Hz, 1 H) 6.87 (dd, J = 7.71, 1.39 Hz, 1 H) 4.01 (s, 2 H) 3.61 - 3.83 (m, 2 H) 3.36 - 3.52 (m, 2 H) 3.32 (br. s., 4 H) 2.97 (t, J = 5.81 Hz, 2 H) 2.85 (quinteto, J = 6.82 Hz, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 1.20 (d, J = 7.07 Hz, 6 H) 0.94 - 1.09 (m, 4 H); MS (ESI+) m/z 549.4 (M+H)⁺.

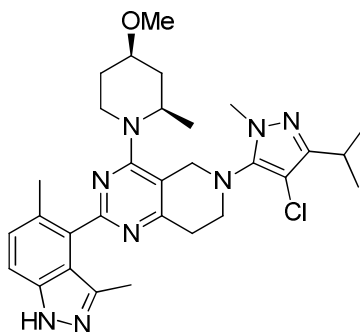
Ejemplo 54

54-A. 6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 34-D utilizando la 2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) m/z 717.3 (M+H)⁺.

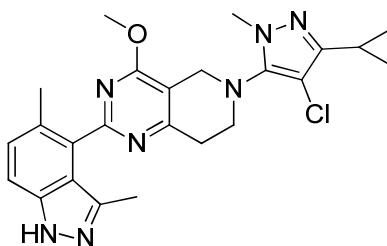
54-B. 6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



- 10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 19-F, utilizando la 6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.58 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.23 - 4.39 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.46 - 3.58 (m, 1 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H), 3.02 - 3.12 (m, 1 H), 2.92 - 2.99 (m, 4 H), 2.84 - 2.92 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.96 (s, 1 H), 1.89 (br. s., 1 H), 1.85 (s, 6 H), 1.49 - 1.67 (m, 3 H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 563.3 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar.

54-B. 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.

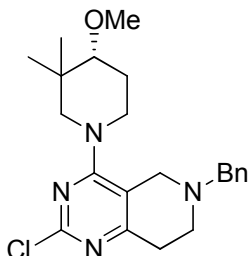


¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 9.85 (br. s., 1 H) 7.39 - 7.52 (m, 1 H) 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 4.33 (s, 2 H) 4.04

(s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2 H) 3.08 (t, J = 5.7 Hz, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.059 (s, 3 H) 1.89 (quinteto, J = 6.8 Hz, 1H) 0.83 - 0.97 (m, 4 H); MS (ESI+) m/z 464.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

55-A. (R)-6-bencil-2-cloro-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.

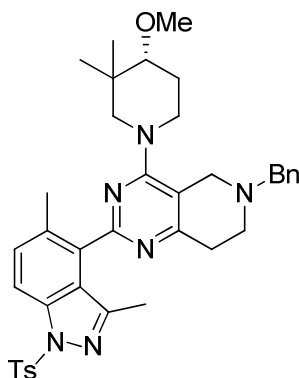


5

A una solución de 6-bencil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (5.55 gramos, 18.8 milimoles) en iPrOH (170 mililitros), se le agregaron cloruro de (R)-4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-ilo, Ejemplo de ref. 7-D (3.08 gramos, 17.1 milimoles), y trietil-amina (7.2 mililitros, 51.4 milimoles). La mezcla de reacción se calentó entonces durante la noche a 50°C. En ese punto, el solvente se removió al vacío, y el residuo se purificó por medio de FCC (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 401.3 (M+H)⁺.

10

55-B. (R)-6-bencil-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina

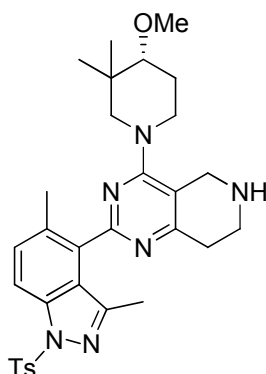


15

A una solución de (R)-6-bencil-2-cloro-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (5.04 gramos, 12.6 milimoles) en 1,4-dioxano (100 mililitros), se le agregaron 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indazol, Ejemplo de ref. 3 (6.16 gramos, 12.6 milimoles), Pd(Ph₃P)₄ (2.18 gramos, 1.89 milimoles), y una solución 2M de carbonato de sodio (18.9 mililitros, 37.7 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 16 horas. La mezcla de reacción entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se mezclaron, y entonces se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, y luego con salmuera. La capa orgánica separada entonces se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo entonces se purificó por medio de FCC (del 0 al 70 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 665.6 (M+H)⁺.

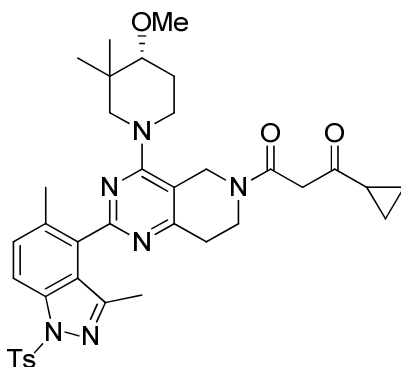
20

55-C. (R)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



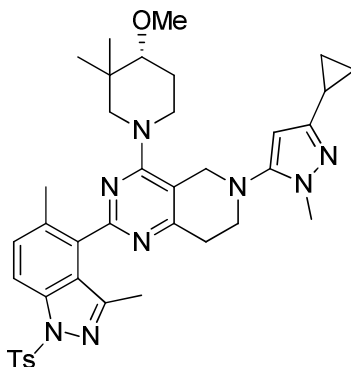
A una solución de (*R*)-6-bencil-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]pirimidina (3.0 gramos, 4.51 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (24 mililitros), y agua (6 mililitros), se le agregó ácido acético (1.30 mililitros, 22.6 milimoles). La solución se calentó a 40°C, y se agregó Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbón (0.792 miligramos, 1.13 milimoles). La mezcla se agitó luego bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2.25 horas. La mezcla entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró sobre Celite®, lavando con EtOAc y metanol (MeOH). El filtrado se basificó entonces con NaOH acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo entonces se purificó por medio de FCC (del 0 al 15 % de MeOH/DCM; con NH₄OH al 10 % en dicloro-metano (DCM)), para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 575.5 (M+H)⁺.

55-D. (*R*)-1-ciclopropil-3-(2-(3,5-dimetil-1-tosil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]pirimidin-6(5*H*)-il)-propano-1,3-diona.



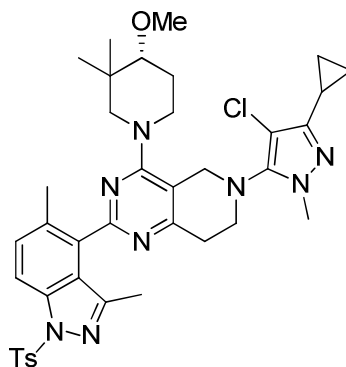
Una solución de (*R*)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]pirimidina (0.200 gramos, 0.35 milimoles), 4-DMAP (0.013 gramos, 0.10 milimoles), y 3-ciclopropil-3-oxo-propanoato de metilo (0.13 mililitros, 1.04 milimoles) en tolueno (3 mililitros), se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 35 minutos. La reacción entonces se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 veces), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo entonces se purificó por medio de FCC (del 0 al 10 % de MeOH/DCM), para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 685.6 (M+H)⁺.

55-E. (*R*)-6-(3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]pirimidina



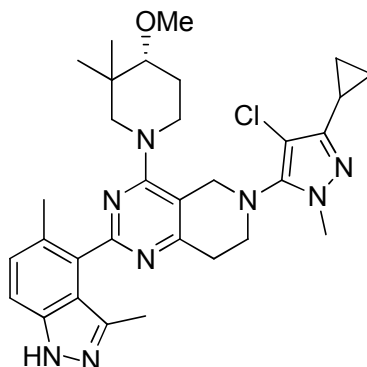
Un frasco para microondas se cargó con (*R*)-1-ciclopropil-3-(2-(3,5-dimetil-1-tosil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-6(5*H*)-il)-propano-1,3-diona (0.563 gramos, 0.82 milimoles), y tetrahydrofurano (THF) (5 mililitros), y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Entonces se agregaron metilhidrazina (87 microlitros, 1.64 milimoles), piridina (0.25 mililitros), y reactivo de Lawesson (0.366 gramos, 0.90 milimoles) en secuencia. El recipiente se selló y se calentó a 125°C en un reactor de microondas durante 12 minutos. En ese punto, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por medio de FCC (del 0 al 10 % de MeOH/DCM; NH₄OH al 10 % en dicloro-metano (DCM)), para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 - 8.61 (m, 1 H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.52 (s, 1 H), 4.08 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 3.96 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H), 3.61 - 3.69 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.28 - 3.31 (m, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.04 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 2.94 - 2.99 (m, 1 H), 2.82 - 2.92 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.86 - 1.94 (m, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 1.67 - 1.78 (m, 1 H), 1.45 - 1.58 (m, 1 H), 0.91 (s, 3 H), 0.74 - 0.83 (m, 5H), 0.50 - 0.58 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 695.6 (M+H)⁺.

55-F. (*R*)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina.



A una solución de (*R*)-6-(3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina (0.062 gramos, 0.089 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó N-cloro-succinimida (0.012 gramos, 0.089 milimoles). La mezcla se dejó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó entonces directamente mediante FCC (del 40 al 75 % de EtOAc/ heptanos), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ ppm 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 4.32 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 4.22 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.67 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.52 (dq, *J* = 12.8, 6.3 Hz, 2 H), 3.28 - 3.36 (m, 4 H), 3.09 (br. s., 1 H), 2.99 (br. s., 2 H), 2.92 (dd, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 1 H), 2.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 2.72 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 1.88 - 1.96 (m, 4 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.52 - 1.69 (m, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.81 - 0.90 (m, 8 H); MS (ESI+) *m/z* 729.4 (M+H)⁺.

55-G. (*R*)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina.

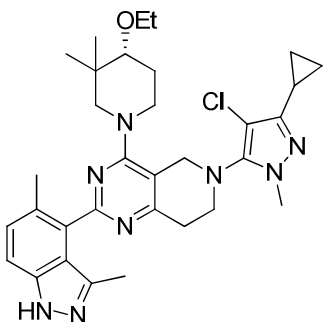
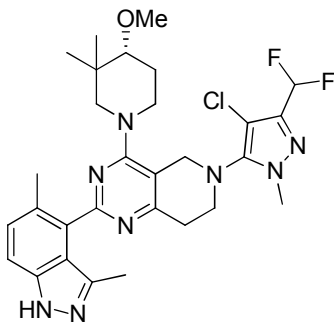


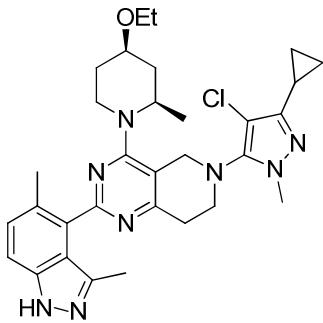
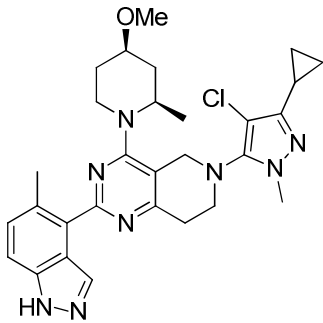
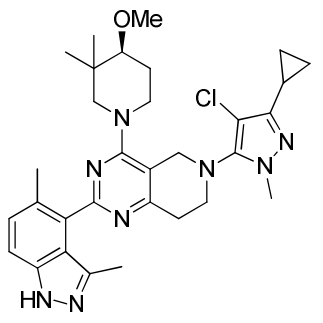
A una solución de la (*R*)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidina (0.050 gramos, 0.068 milimoles) en metanol (MeOH) (3 mililitros), se le agregó K₂CO₃ (0.057 gramos, 0.410 milimoles). La mezcla se calentó a 55°C bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 2 horas. En ese punto, la mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 10 % de MeOH/DCM), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.59 (s, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.39 (d, *J* = 14.9 Hz, 1 H), 4.25 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.62 - 3.78 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 3.26 (s, 3

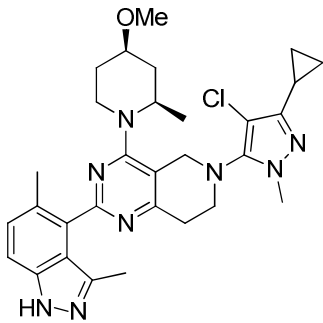
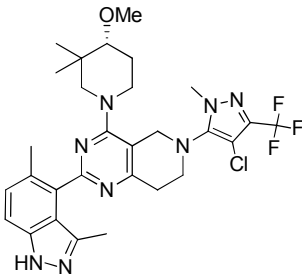
H), 2.99 - 3.08 (m, 1 H), 2.97 (dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1 H), 2.92 (app. t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.85 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.85 - 1.96 (m, 4 H), 1.74 - 1.82 (m, 1 H), 1.49 - 1.60 (m, 1 H), 0.92 (s, 3 H), (m traslapado, 2 H), 0.81 (s, 3H), 0.72 - 0.77 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 575.5 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

5

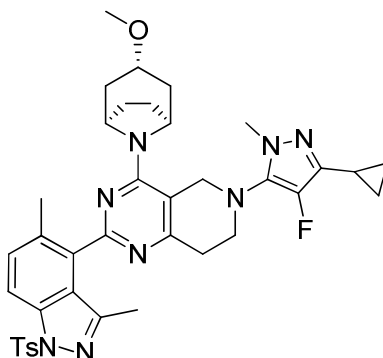
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
55-H		(R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-etoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.59 (s, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.30 (m, 1 H), 4.33 - 4.48 (m, 1 H), 4.16 - 4.31 (m, 1 H), 3.64 - 3.75 (m, 1 H), 3.58 - 3.63 (m, 1 H), 3.54 - 3.57 (m, 3 H), 3.46 - 3.54 (m, 2 H), 2.99 - 3.10 (m, 2 H), 2.92 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.84 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H), 2.15 - 2.22 (m, 3 H), 1.83 - 1.91 (m, 4 H), 1.74 - 1.82 (m, 1 H), 1.50 - 1.63 (m, 1 H), 1.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.90 - 0.94 (m, 3 H), 0.82 - 0.88 (m, 5 H), 0.71 - 0.77 (m, 2 H); MS(ESI+) m/z 590.4 (M+H) ⁺
55-I		(R)-6-(4-cloro-3-(difluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.60 (s, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.93 (t, $J = 53.1$ Hz, 1 H), 4.45 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.64 - 3.69 (m, 1 H), 3.53 - 3.62 (m, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.00 - 3.09 (m, 1 H), 2.91 - 3.00 (m, 3 H), 2.85 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.85 - 1.97 (m, 4 H), 1.50 - 1.63 (m, 1 H), 0.92 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 585.5 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
55-J		6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1<i>H</i>-indazol-4-il)-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-etoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-<i>d</i>]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ ppm 12.61 (s, 1 H) 7.40 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.22 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 4.31 - 4.38 (m, 1 H) 4.23 - 4.31 (m, 1 H) 3.65 - 3.78 (m, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 3.48 - 3.56 (m, 3 H) 3.39 - 3.48 (m, 2 H) 3.24 - 3.29 (m, 1 H) 3.03 - 3.15 (m, 1 H) 2.93 (t, J = 5.81 Hz, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 1.82 - 1.92 (m, 5 H) 1.78 (tt, J = 8.34, 5.05 Hz, 1 H) 1.50 - 1.65 (m, 2 H) 1.15 (d, J = 6.32 Hz, 3 H) 1.10 (t, J = 6.95 Hz, 3 H) 0.82 - 0.88 (m, 2 H) 0.71 - 0.77 (m, 2 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 575.4 (M+H)⁺.
55-K		6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-2-(5-metil-1<i>H</i>-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-<i>d</i>]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ ppm 13.00 (s, 1 H), 8.06 - 8.10 (m, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.5, 0.6 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.20 - 4.41 (m, 2 H), 3.72 - 3.87 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.49 - 3.56 (m, 2 H), 3.42 - 3.49 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.11 - 3.19 (m, 1 H), 3.03 (app. t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.84 - 1.97 (m, 2 H), 1.79 (tt, J = 8.3, 5.1 Hz, 1 H), 1.56 - 1.71 (m, 2 H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.82 - 0.89 (m, 2 H), 0.72 - 0.77 (m, 2 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 547.5 (M+H)⁺.
55-L		(<i>S</i>)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1<i>H</i>-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-<i>d</i>]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-<i>d</i>6) δ ppm 11.71 (br. s., 1 H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.48 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 4.39 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 3.72 - 3.81 (m, 1 H), 3.53 - 3.67 (m, 5 H), 3.41 (dd, J = 13.1, 1.8 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.10 - 3.19 (m, 1 H), 2.98 - 3.07 (m, 3 H), 2.92 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 2.78 - 2.81 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.96 - 1.98 (m, 3 H), 1.79 - 1.88 (m, 1 H), 1.62 - 1.73 (m, 1 H), 0.98 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.71 - 0.90 (m, 5 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 575.4 (M+H)⁺.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
55-M		6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1<i>H</i>-indazol-4-il)-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-metoxi-2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.58 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.41 (m, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.47 - 3.56 (m, 2H), 3.37 - 3.45 (m, 1H), 3.20 - 3.26 (m, 3H), 3.02 - 3.14 (m, 1H), 2.94 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.83 - 1.92 (m, 5H), 1.73 - 1.82 (m, 1H), 1.51 - 1.66 (m, 2H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 0.81 - 0.90 (m, 2H), 0.70 - 0.78 (m, 2H); MS(ESI+) <i>m/z</i> 561.3 (M+H)⁺.
55-N		(<i>R</i>)-6-(4-cloro-1-metil-3-(trifluoro-metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1<i>H</i>-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.60 (s, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 4.47 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1 H), 4.33 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.63 - 3.72 (m, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.00 - 3.09 (m, 1 H), 2.91 - 3.00 (m, 3 H), 2.86 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.90 - 1.96 (m, 1 H), 1.88 (s, 3 H), 1.51 - 1.62 (m, 1 H), 0.92 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 603.5 (M+H)⁺.

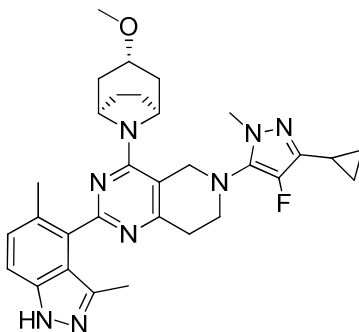
Ejemplo 56

56-A. 6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1*H*-indazol-4-il)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



A una solución de 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (45 mili-gramos, 0.13 milimoles), preparada en un método similar al que se describe en el Ejemplo 55-E, en acetonitrilo (1 mililitro), se le agregó Selectfluor® (88 miligramos, 0.13 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (del 0 al 100 % de acetato de etilo/heptanos), para proporcionar la 6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI+) m/z 711.7 (M+H)⁺.

56-B. 6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.

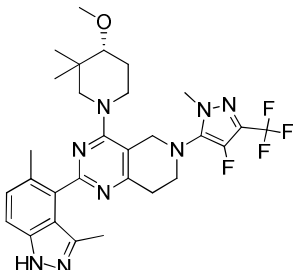


La 6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-di-metil-1H-indazol-4-il)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo-[3.2.1]-octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina se preparó mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo 55-G. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.57 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.37 (br. s., 2 H), 4.21 (s, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.40 - 3.46 (m, 4 H), 3.20 (s, 3 H), 2.89 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.93 - 2.04 (m, 4 H), 1.82 - 1.88 (m, 6 H), 1.74 - 1.81 (m, 1 H), 0.80 - 0.87 (m, 2 H), 0.70 - 0.75 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 557.6 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método similar.

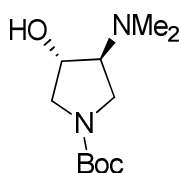
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
56-C		(S)-6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.59 (br. s., 1 H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.29 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 4.17 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 3.64 - 3.74 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.42 - 3.50 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.95 - 3.10 (m, 2 H), 2.89 - 2.96 (m, 2 H), 2.80 - 2.89 (m, 1 H), 2.58 - 2.63 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.83 - 1.96 (m, 4 H), 1.71 - 1.81 (m, 1 H), 1.49 - 1.60 (m, 1 H), 0.92 (s, 3 H), 0.78 - 0.87 (m, 5 H), 0.66 - 0.75 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 559.4 (M+H)⁺.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
56-D		(<i>R</i>)-6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.59 (s, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 4.29 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1 H), 4.16 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1 H), 3.64 - 3.72 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.46 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 - 3.08 (m, 1 H), 2.97 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.9 Hz, 1 H), 2.91 (app. t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2 H), 2.84 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.88 - 1.95 (m, 1 H), 1.87 (s, 3 H), 1.72 - 1.81 (m, 1 H), 1.49 - 1.60 (m, 1 H), 0.92 (s, 3 H), 0.80 - 0.86 (m, 5 H), 0.68 - 0.74 (m, 2 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 559.5 (M+H) ⁺ .
56-E		(<i>R</i>)-6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-etoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.59 (s, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 4.22 - 4.34 (m, 1 H), 4.10 - 4.20 (m, 1 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.46 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2 H), 2.99 - 3.10 (m, 2 H), 2.88 - 2.95 (m, 2 H), 2.84 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.00 (s, 1 H), 1.87 (s, 4 H), 1.72 - 1.81 (m, 1 H), 1.55 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1 H), 1.23 (s, 1 H), 1.09 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.79 - 0.87 (m, 5 H), 0.67 - 0.74 (m, 2 H); MS(ESI+) <i>m/z</i> 573.5 (M+H) ⁺ .
56-F		(<i>R</i>)-6-(3-(difluoro-metil)-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.59 (s, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), δ RMN - fluoro 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 6.95 (t, <i>J</i> = 53.3 Hz, 1 H), 4.36 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1 H), 4.23 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1 H), 3.63 - 3.75 (m, 4 H), 3.53 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.01 - 3.10 (m, 1 H), 2.90 - 3.00 (m, 3 H), 2.86 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.88 - 1.96 (m, 1 H), 1.87 (s, 3 H), 1.50 - 1.61 (m, 1 H), 0.92 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 569.6 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
56-G		(<i>R</i>)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(4-fluoro-1-metil-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.59 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.40 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.65 - 3.72 (m, 1 H), 3.55 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.01 - 3.10 (m, 1 H), 2.91 - 3.00 (m, 3 H), 2.86 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.88 - 1.95 (m, 1 H), 1.86 (s, 3 H), 1.50 - 1.62 (m, 1 H), 0.92 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 587.5 (M+H)⁺.

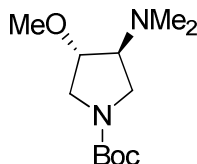
Ejemplo de ref. 57

57-A. (*Trans*)-3-(dimetil-amino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo racémico.



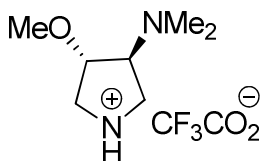
- 5 A una solución del diclorhidrato de (*trans*)-4-(dimetil-amino)-pirrolidin-3-ol racémico (0.87 gramos, 4.28 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), se le agregaron trietil-amina (2.39 mililitros, 17.1 milimoles), y dicarbonato de diterbutilo (0.99 mililitros, 4.28 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con agua, y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el
- 10 (*trans*)-3-(dimetil-amino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo racémico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5.09 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), δ4.09 (br. s., 1 H), 3.42 (m, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 1 H), 2.95 - 3.04 (m, 1 H), 2.17 (s, 6 H), 1.39 (s, 9 H).

57-B. (*Trans*)-3-(dimetil-amino)-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo racémico.



- 15 A una solución de (*trans*)-3-(dimetil-amino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo racémico (0.96 gramos, 4.17 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros) a 0°C, se le agregó NaH (0.25 gramos, 6.25 milimoles, dispersión al 60 % en aceite mineral), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. Entonces se agregó por goteo yodo-metano (0.29 mililitros, 4.6 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el
- 20 (*trans*)-3-(dimetil-amino)-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo racémico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.84 (br. s., 1 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.12 - 3.22 (m oscurecido, 3 H), 2.72 (br. s., 1 H), 2.16 (s, 6 H), 1.39 (s, 9 H).

57-C. 2,2,2-trifluoro-acetato de (*trans*)-3-(dimetil-amino)-4-metoxi-pirrolidin-1-io racémico.



A una solución del (*trans*)-3-(dimetil-amino)-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo racémico (0.68 gramos, 2.8 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (4.0 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2.1 mililitros, 28 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 2,2,2-trifluoro-acetato de (*trans*)-3-(dimetil-amino)-4-metoxi-pirrolidin-1-io racémico. ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ ppm 4.42 - 4.48 (m, 1 H), 3.96 - 4.05 (m, 2 H), 3.60 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.48 - 3.55 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.97 (s, 6 H).

Ejemplo de ref. 58

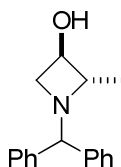
58-A. (2*R**,3*R**)-3-(benzhidril-amino)-butan-1,2-diol racémico.



A una suspensión agitada de (*E*)-but-2-en-1-ol (825 microlitros, 9.32 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (23 mililitros), se le agregó *m*-CPBA (2.19 gramos, 9.79 milimoles) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. Entonces la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y la solución se filtró y el sólido se enjuagó con dicloro-metano (DCM) frío. El filtrado se concentró y se llevó adelante hasta el siguiente paso.

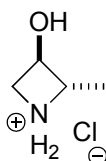
A una solución de 3-(metil-oxiran-2-il)-metanol (0.826 gramos, 9.38 milimoles) en dicloro-metano (DCM) se le agregó α-amino-difenil-metano (1.50 mililitros, 8.44 milimoles), e isopropóxido de titanio(IV) (5.5 mililitros, 18.7 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 horas. Se agregó a la mezcla una solución acuosa saturada de sal de Rochelle, seguida por una solución de NaOH 3 N. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La fase acuosa se extrajo entonces con dicloro-metano (DCM) (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (del 30 al 60 % de EtOAc/heptanos), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 272.4 (M+H)⁺.

58-B. (*trans*)-1-benzhidril-2-metil-azetidin-3-ol racémico.



La preparación del (*trans*)-1-benzhidril-2-metil-azetidin-3-ol racémico se hizo como se describe en *Tetrahedron Letters*, 1991, 32, 6935-6938; en esta instancia el material de partida utilizado fue racémico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.47 - 7.38 (m, 5 H), 7.35 - 7.24 (m, 5 H), 4.36 (s, 1 H), 3.95 (quinteto, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.69 (ddd, J = 1.0, 6.4, 7.7 Hz, 1 H), 3.03 (quinteto, J = 6.1 Hz, 1 H), 2.61 - 2.54 (m, 1 H), 1.79 - 1.71 (m, 1 H), 0.77 (d, J = 6.3 Hz, 3 H).

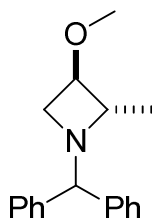
58-C. Cloruro de (*trans*)-3-hidroxi-2-metil-azetidin-1-io racémico.



5 A una solución del (*trans*)-1-benzhidril-2-metil-azetidín-3-ol racémico (0.137 gramos, 0.541 milimoles) en metanol (MeOH) (5.41 mililitros), se le agregaron Pd/C al 10 % (57 miligramos, 0.027 milimoles), y HCl 4M en dioxano (406 microlitros, 1.62 milimoles). Se burbujeó H₂ a través de la solución durante 15 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de un cojín de Celite® y se enjuagó con dicloro-metano (DCM). El filtrado se concentró, para dar el compuesto del título.

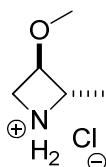
Ejemplo de ref. 59

59-A. (*Trans*)-1-benzhidril-3-metoxi-2-metil-azetidina racémica.



10 A una solución del (*trans*)-1-benzhidril-2-metil-azetidín-3-ol racémico (0.198 gramos, 0.782 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (16 mililitros), se le agregaron yodo-metano (98 microlitros, 1.6 mili-moles), e hidruro de sodio (0.035 gramos, 0.86 milimoles, al 60 % en aceite mineral). Después de 1.5 horas, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (del 0 al 15 %
15 de EtOAc/n-heptanos), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 268.2 (M+H)⁺.

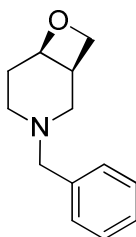
59-B. Cloruro de (*trans*)-3-metoxi-2-metil-azetidín-1-ío racémico.



La preparación del cloruro de (*trans*)-3-metoxi-2-metil-azetidín-1-ío racémico se hizo como se describe en el Ejemplo de ref. 58-C.

20 Ejemplo de ref. 60

60-A. (*Cis*)-3-bencil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico.

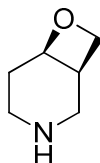


Paso 1: A una solución de la sal de clorhidrato de 1-bencil-4-oxo-piperidín-3-carboxilato de etilo (5.2 gramos, 17.5 milimoles) en EtOH (80 mililitros), se le agregó NaBH₄ (5.29 gramos, 140 mili-moles). La mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces se filtró a través de Celite, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM), se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró, para proporcionar una mezcla de diaestereómeros *cis* y *trans* del 1-bencil-3-(hidroxi-metil)-piperidin-4-ol, el cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación.

- 5 Paso 2: A una solución de la mezcla cruda de *cis* y *trans* anterior del 1-bencil-3-(hidroxi-metil)-piperidin-4-ol (2.69 gramos, 12.16 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (60 mililitros), se le agregaron di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (3.39 mililitros, 24.31 milimoles), y MsCl (0.947 mililitros, 12.2 milimoles) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 1.5 horas a 0-5°C, y entonces se apagó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar una mezcla de compuestos mono- y bi-mesilados. El producto crudo se disolvió entonces en tetrahidrofurano (THF) (250 mililitros), y se agregó NaH (1.05 gramos, 43.8 milimoles, al 60 % en aceite mineral) en porciones a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 40 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción entonces se calentó a 65°C durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, entonces se apagó con agua, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar el (*cis*)-3-bencil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7.32 - 7.41 (m, 5H), 4.97 (ddd, J = 3.03, 4.42, 6.19 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 4.07 - 4.13 (m, 1H), 3.53 - 3.60 (m, 2H), 2.90 - 2.98 (m, 1H), 2.82 - 2.90 (m, 1H), 2.52 - 2.59 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 6.32, 11.37 Hz, 1H), 1.83 - 1.87 (m, 2H).

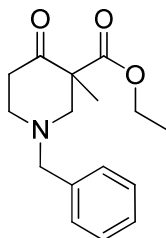
60-B. (*Cis*)-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico.



- A una solución del (*cis*)-3-bencil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico (440 miligramos, 2.165 milimoles), y HOAc (200 microlitros, 3.49 milimoles) en metanol (MeOH) (40 mililitros), se le agregó Pd/C (5 %, 461 miligramos, 0.216 milimoles), a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se volvió a rellenar con hidrógeno 3 veces, y entonces se dejó agitándose bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla entonces se filtró a través de Celite, y el Celite se lavó con metanol y EtOAc. Los filtrados se combinaron y se concentraron bajo presión reducida (temperatura del baño < 30°C), para proporcionar el (*cis*)-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico como una sal de ácido acético. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 5.11 (td, J = 3.32, 6.76 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 6.57 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 3.92, 6.44 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 6.95, 13.52 Hz, 1H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 3.04 - 3.14 (m, 3H), 1.95 - 2.02 (m, 2H).

Ejemplo de ref. 61

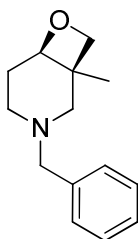
61-A. 1-bencil-3-metil-4-oxo-piperidin-3-carboxilato de etilo.



- 35 A una suspensión del clorhidrato de 1-bencil-4-oxo-piperidin-3-carboxilato de etilo (20 gramos, 67.2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (130 mililitros)/N,N-dimetil-formamida (DMF) (130 mililitros), se le agregó KOH (polvo, 7.64 gramos, 136 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 a 10 minutos, y entonces se agregó yodo-metano (4.62 mililitros, 73.9 milimoles) por goteo. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 3 horas a temperatura ambiente, y entonces se apagó con agua. La fase acuosa se extrajo con dietil-éter dos veces. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar el 1-bencil-3-metil-4-oxo-piperidin-3-carboxilato de etilo. ¹H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.15 - 7.45 (m, 5H), 4.00 - 4.21 (m, 2H), 3.66 (d, J = 13.39 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 13.39 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 2.78, 11.62 Hz, 1H), 2.96 - 3.08 (m, 1H), 2.77 (ddd, J = 6.69, 11.68, 14.46 Hz, 1H), 2.36 - 2.45 (m, 1H), 2.27 - 2.35 (m, 1H), 2.14 (d, J = 11.37 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H).

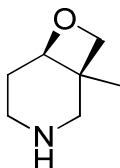
61-B. (*Cis*)-3-bencil-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico.



5

El compuesto anterior se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de ref. 60-A para proporcionar el (*cis*)-3-bencil-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_2) δ ppm 7.17 - 7.47 (m, 5H), 4.49 - 4.65 (m, 1H), 4.27 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 3.57 (br. s., 2H), 2.47 - 2.62 (m, 4H), 1.73 - 1.95 (m, 2H), 1.17 (s, 3H).

10 61-C. (*Cis*)-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico.

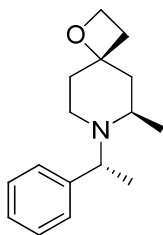


El compuesto anterior se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de ref. 60-B para proporcionar el (*cis*)-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico como una sal de ácido acético. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.74 (t, J = 2.91 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.32 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 3.32 - 3.39 (m, 1H), 3.18 - 3.29 (m, 2H), 3.10 (d, J = 13.39 Hz, 1H), 1.95 - 2.10 (m, 2H), 1.28 (s, 3H).

15

Ejemplo de ref. 62

62-A. (4*S*,6*R*)-6-metil-7-((*R*)-1-fenil-etil)-1-oxa-7-azaespiro-[3.5]-nonano.



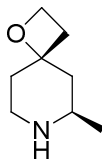
A una solución de yoduro de trimetil-sulfoxonio (10.1 gramos, 46.0 milimoles) en t-BuOH (anhidro, 10 mililitros), se le agregó tBuOK (1M en t-BuOH, 36.8 mililitros, 36.8 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 hora. Entonces se agregó lentamente una solución de (*R*)-2-metil-1-((*R*)-1-fenil-etil)-piperidin-4-ona (2 gramos, 9.20 milimoles) en t-BuOH (6 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 72 horas, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (del 0 al 30 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar el isómero deseado del (4*S*,6*R*)-6-metil-7-((*R*)-1-fenil-etil)-1-oxa-7-azaespiro-[3.5]-nonano como un aceite incoloro (0.67 gramos, 30 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.48 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 6.82 Hz, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 2H), 4.25 (q, J = 6.74 Hz, 1H), 2.78 - 3.01 (m, 1H), 2.30 - 2.45 (m, 3H), 2.21 - 2.30 (m, 1H), 2.13 (td, J = 2.56, 13.07 Hz, 1H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 1.44 - 1.62 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.82 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.32 Hz, 3H).

20

25

30

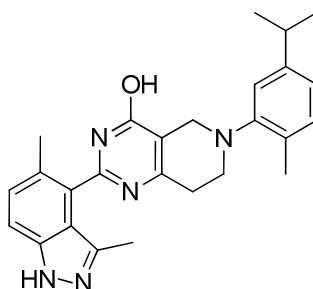
62-B. (4*S*,6*R*)-6-metil-1-oxa-7-azaespiro-[3.5]-nonano.



5 El compuesto anterior se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de ref. 60-B para proporcionar el (4*S*,6*R*)-6-metil-1-oxa-7-azaespiro-[3.5]-nonano como una sal de ácido acético. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 4.53 (t, *J* = 7.83 Hz, 2H), 3.19 - 3.30 (m, 2H), 3.01 (dt, *J* = 3.03, 13.14 Hz, 1H), 2.45 (dt, *J* = 1.26, 7.83 Hz, 2H), 2.15 - 2.28 (m, 2H), 1.93 (dt, *J* = 4.80, 13.77 Hz, 1H), 1.77 (dd, *J* = 12.51, 13.77 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.57 Hz, 3H).

Ejemplo 63

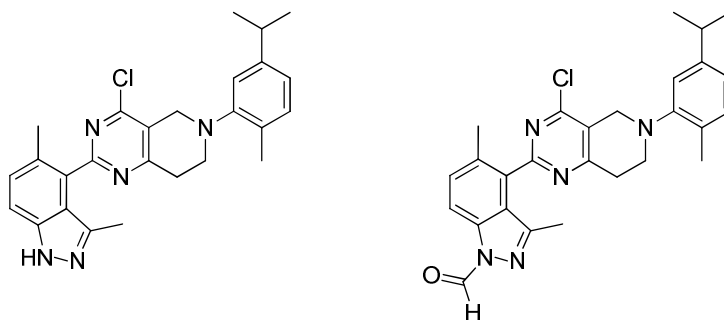
63-A. 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol.



10 Se agregó etanol (12 mililitros) a la 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (2.07 gramos, 3.47 milimoles), seguido por ácido clorhídrico acuoso 12 N (12 mililitros). La mezcla se calentó entonces a 85°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con dicloro-metano (DCM) y se neutralizó lentamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas resultantes se separaron, y las capas acuosas se extrajeron con dicloro-metano (DCM). Las
15 capas orgánicas se combinaron. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol. MS (ESI⁺) *m/z* 428.3 (M+H)⁺.

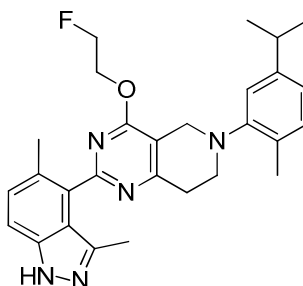
63-B. 4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina, y

20 63-C. 4-(4-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-2-il)-3,5-dimetil-1H-indazol-1-carbaldehído.



25 A una suspensión del 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol (1.3 gramos, 3.04 milimoles) en dicloro-etano (50 mililitros), se le agregó reactivo de Vilsmeier (1.95 gramos, 15.2 milimoles). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas. La LC-MS mostró la reacción completa. La mezcla de reacción se vertió en agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los materiales orgánicos se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la 4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina MS (ESI⁺) *m/z* 446.3 (M+H)⁺ y el 4-(4-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-2-il)-3,5-dimetil-1H-indazol-1-carbaldehído MS (ESI⁺) *m/z* 474.3 (M+H)⁺.

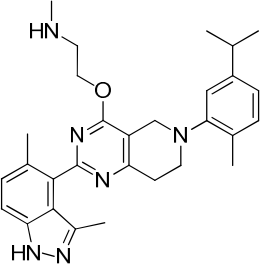
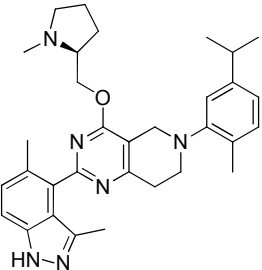
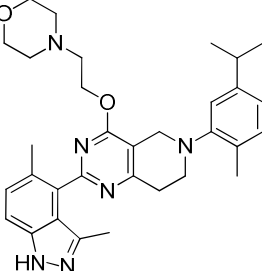
63-D. 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-fluoro-etoxi)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.

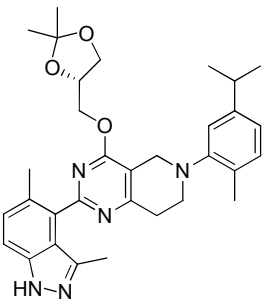


5 A una solución del 4-(4-cloro-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-2-il)-3,5-dimetil-1H-indazol-1-carbaldehído (30 miligramos, 0.063 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), se le agregaron 2-fluoro-etanol (16.2 miligramos, 0.25 milimoles), y NaH (15.1 miligramos, 0.63 milimoles, al 60 % en aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La LC-MS mostró la reacción completa. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se dividió entre una solución acuosa saturada de NH_4Cl y dicloro-metano (DCM). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con dicloro-metano (DCM). Los materiales orgánicos se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-fluoro-etoxi)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7.47 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.71 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.39 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 1.52, 7.71 Hz, 1H), 4.71 - 4.81 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.33 - 3.39 (m, 2H), 3.05 (t, J = 5.56 Hz, 2H), 2.88 (td, J = 6.93, 13.80 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.82 Hz, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 474.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

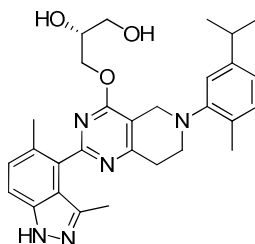
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
63-E		4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7.47 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.71 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 1.52, 7.71 Hz, 1H), 6.03 - 6.38 (m, 1H), 4.71 (dt, J = 3.66, 14.21 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.36 (t, J = 5.68 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 5.62 Hz, 2H), 2.88 (td, J = 6.93, 13.80 Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.82 Hz, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 492.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
63-F		2-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-oxi)-etanamina. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7.46 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 1.71, 7.77 Hz, 1H), 4.44 - 4.52 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.33 - 3.37 (m, 2H), 2.99 - 3.09 (m, 4H), 2.88 (td, J = 6.90, 13.86 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.95 Hz, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 471.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
63-G		2-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-oxi)-N-metil-etanamina. ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 7.46 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 1.64, 7.71 Hz, 1H), 4.52 - 4.59 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.32 - 3.37 (m, 2H), 3.04 (t, J = 5.62 Hz, 2H), 2.93 - 2.99 (m, 2H), 2.88 (td, J = 6.90, 13.86 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.95 Hz, 6H); MS (ESI ⁺) m/z 485.6 (M+H) ⁺ .
63-H		(S)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-((1-metil-pirrolidin-2-il)-metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 7.46 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 1.71, 7.77 Hz, 1H), 4.47 - 4.55 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 6.32, 11.24 Hz, 1H), 4.07 - 4.20 (m, 2H), 3.33 - 3.39 (m, 2H), 3.00 - 3.09 (m, 3H), 2.87 (td, J = 6.93, 13.80 Hz, 1H), 2.76 (dtd, J = 4.55, 6.62, 8.61 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.38 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.73 - 1.83 (m, 2H), 1.62 - 1.73 (m, 1H), 1.20 - 1.28 (m, 6H); MS (ESI ⁺) m/z 525.5 (M+H) ⁺ .
63-I		4-(2-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-oxi)-etil)-morfolina. ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 7.46 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 1.71, 7.77 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.56 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.60 - 3.68 (m, 4H), 3.35 (t, J = 5.68 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 5.62 Hz, 2H), 2.83 - 2.93 (m, 1H), 2.81 (t, J = 5.62 Hz, 2H), 2.50 - 2.59 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.95 Hz, 6H); MS (ESI ⁺) m/z 541.5 (M+H) ⁺ .

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
63-J		(S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI ⁺) m/z 542.5 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 64

(R)-3-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-oxi)-propano-1,2-diol.



5

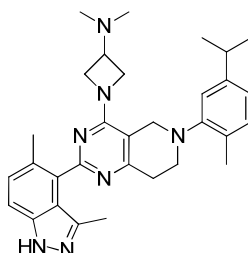
Una solución de la (S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (20 miligramos, 0.037 mili-moles) en ácido trifluoro-acético (TFA) (0.9 mililitros) y H₂O (0.1 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se dividió entre dicloro-metano (DCM) y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los materiales orgánicos se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (C18, del 10 al 100 % de acetonitrilo en H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el (R)-3-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-oxi)-propano-1,2-diol. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7.33 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 1.71, 7.77 Hz, 1H), 4.36 - 4.47 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.88 - 3.95 (m, 1H), 3.53 - 3.60 (m, 1H), 3.46 - 3.52 (m, 1H), 3.26 (t, J = 5.68 Hz, 2H), 3.02 - 3.10 (m, 2H), 2.76 - 2.86 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.95 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 502.5 (M+H)⁺.

10

15

Ejemplo 65

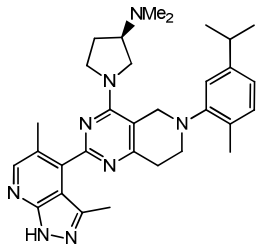
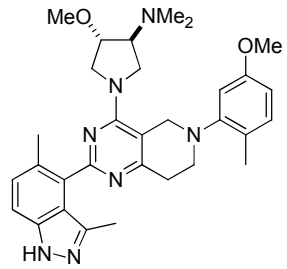
65-A. 1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-azetidín-3-amina.

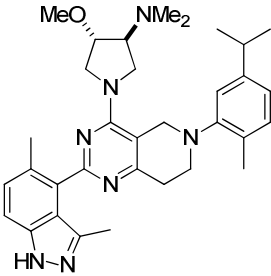
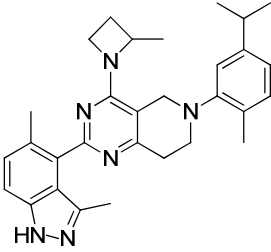


Una solución de la 4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (30 miligramos, 0.07 milimoles), sal de bis-trifluoro-acetato de N,N-dimetil-azetidín-3-amina (20.0 miligramos, 0.2 milimoles), y DIEA (0.06 mililitros, 0.35 milimoles) en N,N-dimetil-acetamida (DMA) (1.5 mililitros) se calentó a 180°C durante 3 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de PTFE de 0.45 micras, y el filtrado se purificó mediante HPLC en fase inversa (C18, del 10 al 100 % de acetonitrilo-H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para proporcionar la 1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-azetidín-3-amina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.43 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.39 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 1.52, 7.71 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 8.21 Hz, 2H), 4.08 - 4.20 (m, 4H), 3.32 - 3.38 (m, 2H), 3.18 - 3.27 (m, 1H), 2.79 - 2.97 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.95 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 510.5 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
65-B		(R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina. ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 7.42 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.58, 7.77 Hz, 1H), 4.36 - 4.45 (m, 1H), 4.24 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.88 - 4.01 (m, 2H), 3.76 (dt, J = 6.57, 10.55 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 8.59, 10.61 Hz, 1H), 3.41-3.25 (m, 2H traslape con solvente), 2.96 - 3.08 (m, 1H), 2.78 - 2.95 (m, 3H), 2.29 (m, 12H), 2.15 - 2.26 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.83 (quinteto, J = 10.26 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.95 Hz, 6H); MS (ESI ⁺) m/z 524.5 (M+H) ⁺ .
65-C		1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3,3-difluoro-piperidin-4-ol. ¹ H RMN (400 MHz, diclorometano-d ₂) δ ppm 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 3.93 - 4.13 (m, 3 H), 3.71 - 3.91 (m, 1 H), 3.49 - 3.68 (m, 2 H), 3.40 (td, J = 6.1, 1.5 Hz, 3 H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.89 (septeto, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.28 (s, 6 H), 2.04 - 2.19 (m, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.86 - 1.96 (m, 1 H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI ⁺) m/z 547.5 (M+H) ⁺ .

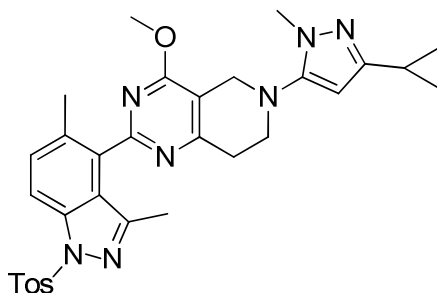
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
65-D		(R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.14 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 4.20 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 3.89 (dd, J = 10.4, 7.1 Hz, 1 H), 3.74 - 3.82 (m, 1 H), 3.58 - 3.69 (m, 1 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 3.13 - 3.23 (m, 1 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 2.79 - 2.88 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.16 (s, 6 H), 2.05 - 2.09 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.64 - 1.76 (m, 1 H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 525.3 (M+H)⁺.
65-E 65-F		La (trans)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-metoxi-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina racémica se separó mediante HPLC quiral (columna AD-H; IPA al 20 % (NH₄OH 5mM) en CO₂; 75 gramos/minuto), para dar los dos siguientes compuestos: Enantiómero-1 (65-E): [α]_D²⁰ -6.8; R_t 5.4 minutos, (columna AD-H de 20 x 250 milímetros; IPA al 20 % (NH₄OH 5mM) en CO₂; 75 gramos/minuto). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.56 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 4.31 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.89 - 3.96 (m, 2 H), 3.71 - 3.78 (m, 4 H), 3.54 - 3.65 (m, 2 H), 3.23 - 3.29 (m, 5 H), 2.84 - 2.90 (m, 2 H), 2.75 - 2.82 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.19 (s, 6 H), 1.90 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 542.3 (M+H)⁺. Enantiómero-2 (65-F): [α]_D²⁰ +4.6; R_t 6.8 minutos, (columna AD-H de 20 x 250 milímetros; IPA al 20 % (NH₄OH 5mM) en CO₂; 75 gramos/minuto). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.56 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 4.31 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.90 - 3.95 (m, 2 H), 3.71 - 3.79 (m, 4 H), 3.54 - 3.63 (m, 2 H), 3.23 - 3.28 (m, 5 H), 2.87 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.76 - 2.81 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.19 (s, 6 H), 1.90 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 542.3 (M+H)⁺.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
65-G 65-H		La (<i>trans</i>)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina racémica se separó mediante HPLC quiral (columna AD-H; IPA al 20 % (NH₄OH 5mM) en CO₂; 80 gramos/minuto), para dar los dos siguientes compuestos: Enantiómero-1 (65-G): [α]_D²⁰ +8.0; R_t 3.5 minutos, (columna AD-H, columna de 20 x 250 milímetros; IPA al 20 % (NH₄OH 5mM) en CO₂; 80 gramos/minuto). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.56 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.99 - 7.02 (m, 1 H), 6.88 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 3.89 - 3.96 (m, 2 H), 3.73 - 3.81 (m, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 2 H), 3.26 - 3.28 (m, 4H), 2.77 - 2.91 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.19 (s, 6 H), 1.91 (s, 3 H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 554.4 (M+H)⁺. Enantiómero-2 (65-H): [α]_D²⁰ -10.5; R_t 4.5 minutos (columna AD-H, columna de 20 x 250 milímetros; IPA al 20 % (NH₄OH 5mM) en CO₂; 80 gramos/minuto). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.57 (br. s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.01 (br. s, 1 H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.29 (br. s., 2 H), 3.92 (br. s., 2 H), 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 3.58 (br. s., 2 H), 3.25 - 3.30 (m, 4 H), 2.78 - 2.93 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.19 (br. s., 6 H), 1.91 (s, 3 H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 6 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 554.4 (M+H)⁺.
65-I 65-J		La 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(2-metil-azetidín-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina racémica se separó mediante HPLC quiral (columna IB; IPA al 40 % (NH₄OH 10mM) en CO₂; 75 gramos/minuto), para dar los dos siguientes compuestos: Enantiómero-1 (65-I): R_t 2.1 minutos, (columna IB, columna de 20 x 250 milímetros; IPA al 40 % (NH₄OH 10mM) en CO₂; 75 gramos/minuto). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.56 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.88 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 4.47 - 4.59 (m, 1 H), 4.25 - 4.33 (m, 1 H), 4.12 - 4.25 (m, 2 H), 3.95 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 3.24 - 3.29 (m, 1 H), 3.15 - 3.23 (m, 1 H), 2.74 - 2.92 (m, 3 H), 2.35 - 2.43 (m oscurecido, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.87 - 1.98 (m oscurecido, 1 H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.20 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.18 (d, J = 0.8 Hz, 3 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 481.4 (M+H)⁺. Enantiómero-2 (65-J): R_t 2.5 minutos (columna IB, columna de 20 x 250 milímetros; IPA al 40 % (NH₄OH 10mM) en CO₂; 75 gramos/minuto). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.56 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.88 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 4.25 - 4.34 (m, 1 H), 4.11 - 4.25 (m, 2 H), 3.95 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 3.24 - 3.29 (m, 1 H), 3.15 - 3.24 (m, 1 H), 2.76 - 2.91 (m, 3 H), 2.36 - 2.43 (m oscurecido, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.87 - 1.98 (m oscurecido, 1 H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.20 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.18 (d, J = 1.0 Hz, 3 H); MS

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
		(ESI+) m/z 481.4 (M+H) ⁺ .
65-K		(R)-4-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.60 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.86 - 3.97 (m, 1 H), 3.80 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.62 - 3.71 (m, 1 H), 3.48 - 3.61 (m, 2 H), 3.35 - 3.41 (m, 4 H), 2.95 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.76 - 2.89 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 1.17 - 1.19 (m, 9 H); MS (ESI+) m/z 511.5 (M+H); MS (ESI+) m/z 511.5 (M+H) ⁺ .
65-L		2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metil-fenil)-4-(4-(metil-sulfonil)-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.6 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.05 (s, 2 H), 3.99 (d, J = 13.4 Hz, 2 H), 3.37 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.98 - 3.05 (m, 2H), 2.92 (s, 3 H), 2.79 - 2.88 (m, 1 H), 2.78 (s, 2 H), 2.20 (d, J = 9.3 Hz, 6 H), 2.06 (d, J = 12.1 Hz, 2 H), 1.87 (s, 3 H), 1.67 (qd, J = 12.4, 3.7 Hz, 2 H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI+) m/z 573.3 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 66

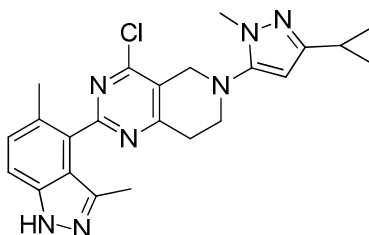
66-A. 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



5

Este compuesto se preparó de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 34-B. MS (ESI⁺) m/z 584.4 (M+H)⁺.

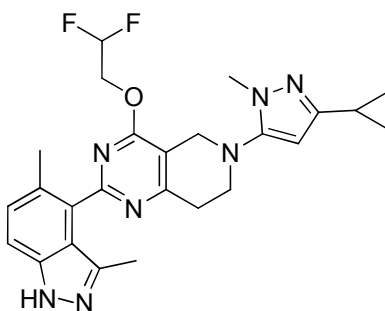
66-B. 4-cloro-6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Este compuesto se preparó de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 63 a partir de la 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI⁺) *m/z* 434.3 (M+H)⁺.

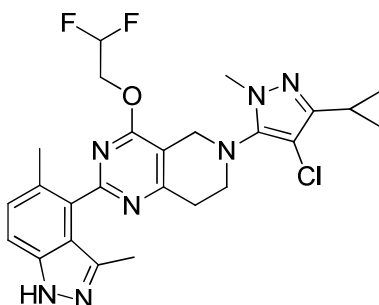
5 Ejemplo 67

67-A. 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 63-D a partir de la 4-cloro-6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI⁺) *m/z* 480.3 (M+H)⁺.

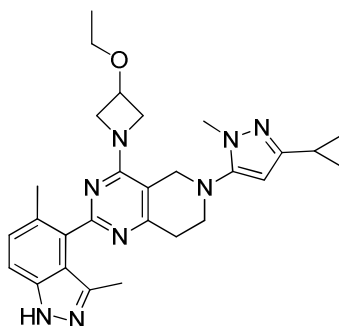
67-B. 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 68-B a partir de la 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.47 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 6.02 - 6.36 (m, 1H), 4.69 (dt, J = 3.66, 14.21 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.68 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.68 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 0.80 - 0.94 (m, 4H); MS (ESI⁺) *m/z* 514.4 (M+H)⁺.

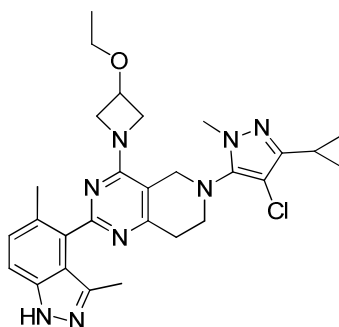
20 Ejemplo 68

68-A. 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(3-etoxi-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Este compuesto se preparó de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 65-A a partir de la 4-cloro-6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI⁺) m/z 499.5 (M+H)⁺.

- 5 68-B. 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(3-etoxi-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina.



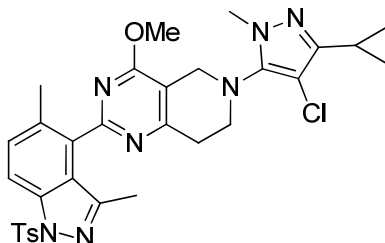
- 10 A una solución de la 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(3-etoxi-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina (30 miligramos, 0.060 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), se le agregó N-cloro-succinimida (9.64 miligramos, 0.072 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y entonces se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (C18, del 10 al 100 % de acetonitrilo-H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar la 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(3-etoxi-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7.43 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 6.63, 9.41 Hz, 2H), 4.35 - 4.45 (m, 3H), 4.14 (dd, J = 4.04, 10.36 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.46 - 3.55 (m, 4H), 2.89 (t, J = 5.68 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.81-1.88 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.01 Hz, 3H), 0.76 - 0.93 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 533.4 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
68-C		(R)-1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ ppm 7.42 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.91 Hz, 1H), 3.86 - 3.98 (m, 2H), 3.75 (dt, J = 6.69, 10.55 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.43 - 3.64 (m, 4H), 2.94 - 3.06 (m, 1H), 2.78 - 2.94 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.77 - 1.91 (m, 2H), 0.78 - 0.92 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 546.5 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

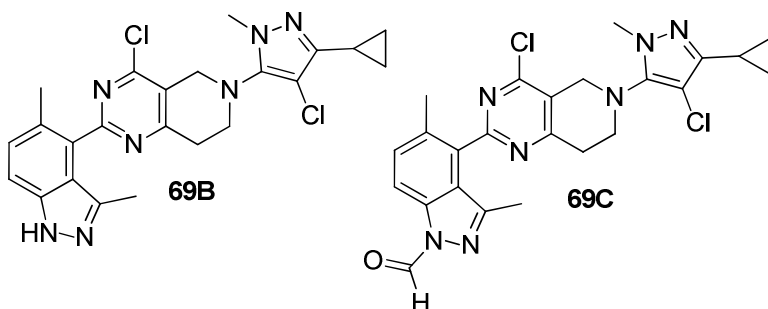
69-A. 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina.



5 A una solución de la 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina (7.0 gramos, 11.99 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (120 mililitros), se le agregó N-cloro-succinimida (1.76 gramos, 13.19 milimoles), a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se concentró entonces, y el residuo se purificó directamente mediante FCC (del 20 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI⁺) *m/z* 619.9 (M+H)⁺.

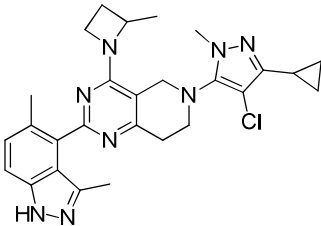
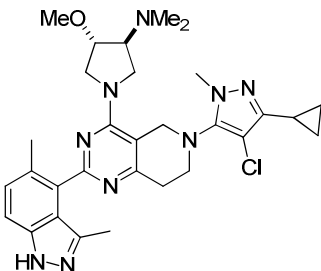
69-B. 4-cloro-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina, y

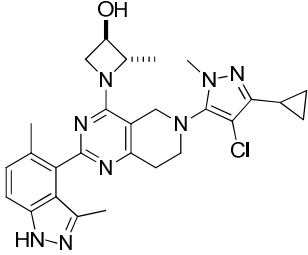
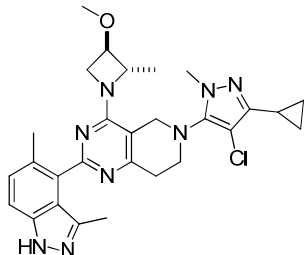
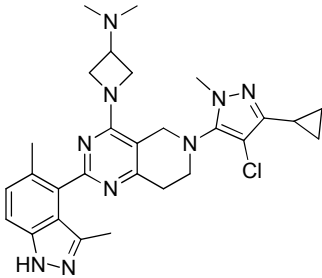
65-C. 4-(4-cloro-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-2-il)-3,5-dimetil-1H-indazol-1-carbaldehído.



15 A una solución de la 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina (5.4 gramos, 8.74 milimoles) en EtOH (50 mililitros), se le agregó HCl concentrado (21.2 mililitros, 699 milimoles), a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción entonces se calentó a 100°C durante 24 horas. La mezcla entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregaron 200 mililitros de agua. Entonces, se agregó NaOH sólido hasta que el pH de la solución alcanzó un pH de 10. Se agregó EtOAc a la mezcla de reacción, y las capas resultantes se separaron, y las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, y los materiales orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron hasta obtener un sólido amarillo claro, y se utilizó sin mayor purificación. El sólido amarillo (2.47 gramos, 5.49 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (55 mililitros), y se agregó reactivo de Vilsmeier (3.51 gramos, 27.4 milimoles) a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se vertió en agua, y se agregó Et₂O. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con Et₂O. Los materiales orgánicos se combinaron y se lavaron con LiCl acuoso al 5 %. Los materiales orgánicos se secaron entonces (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante FCC (del 20 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la 4-cloro-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina y el 4-(4-cloro-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-2-il)-3,5-dimetil-1H-indazol-1-carbaldehído, MS (ESI⁺) *m/z* 468.1 (M+H)⁺ y MS (ESI⁺) *m/z* 496.1 (M+H)⁺, respectivamente.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de la 4-cloro-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina o del 4-(4-cloro-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-2-il)-3,5-dimetil-1H-indazol-1-carbaldehído, de una manera similar al Ejemplo 65-A.

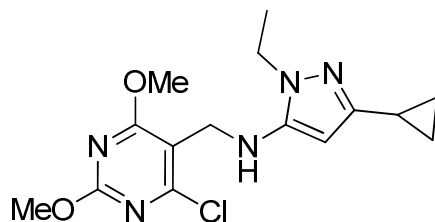
	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
69-D 69-E		La 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metil-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina racémica se separó mediante HPLC quiral (columna LUX-2; EtOH al 30 % en heptanos; 1.0 mililitro/minuto), para dar los dos siguientes compuestos: Enantiómero-1 (69-D): R_t 11.52 minutos, (columna LUX-2 de 4.6 X 250 milímetros, EtOH al 30 % en heptano). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.54 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.49 - 4.58 (m, 1 H), 4.45 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 4.22 - 4.31 (m, 1 H), 4.09 - 4.22 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 2.74 - 2.91 (m, 2 H), 2.34 - 2.44 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 1.85 - 1.90 (m, 1 H), 1.74 - 1.83 (m, 1 H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 0.82 - 0.90 (m, 2 H), 0.72 - 0.78 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 503.3 (M+H)⁺. Enantiómero-2 (69-E): R_t 15.86 minutos, (columna LUX-2 de 4.6 X 250 milímetros, EtOH al 30 % en heptano). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.53 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.49 - 4.57 (m, 1 H), 4.45 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 4.23 - 4.30 (m, 1 H), 4.10 - 4.22 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 3.34 - 3.41 (m, 1 H), 2.75 - 2.90 (m, 2 H), 2.35 - 2.44 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 1.84 - 1.90 (m, 1 H), 1.74 - 1.82 (m, 1 H), 1.33 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 0.81 - 0.88 (m, 2 H), 0.72 - 0.78 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 503.3 (M+H)⁺.
69-F 69-G		La (trans)-1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina racémica se separó mediante HPLC quiral (columna WhelkOD-H; 15 % de EtOH (DEA)/heptanos; 1.0 mililitro/minuto), para dar los dos siguientes compuestos: Enantiómero-1 (69-F): R_t 10.05 minutos, (columna WhelkOD-H de 4.6 X 250 milímetros, 15 % de EtOH (DEA) en heptano). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.56 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.49 - 4.61 (m, 2 H), 3.87 - 3.94 (m, 2 H), 3.69 - 3.76 (m, 1 H), 3.52 - 3.63 (m, 5 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 2.86 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 2.74 - 2.81 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.18 (s, 6 H), 1.92 (s, 3 H), 1.74 - 1.83 (m, 1 H), 0.82 - 0.88 (m, 2 H), 0.73 - 0.78 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 576.3 (M+H)⁺. Enantiómero-2 (69-G): R_t 14.69 minutos, (columna WhelkOD-H de 4.6 X 250 milímetros, 15 % de EtOH (DEA) en heptano). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.56 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.48 - 4.59 (m, 2 H), 3.87 - 3.94 (m, 2 H), 3.69 - 3.76 (m, 1 H), 3.53 - 3.63 (m, 5 H), 3.42 - 3.48 (m, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 2.83 - 2.90 (m, 2 H), 2.74 - 2.81 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.18 (s, 6 H), 1.92 (s, 3 H), 1.73 - 1.83 (m, 1 H), 0.81 - 0.89 (m, 1 H), 0.70 - 0.78 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 576.3 (M+H)⁺.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
69-H		(<i>Trans</i>)-1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-2-metil-azetidin-3-ol racémico. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.57 (s, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 5.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 4.51 - 4.39 (m, 2 H), 4.20 - 3.99 (m, 3 H), 3.84 (dd, $J = 5.3, 8.1$ Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.53 - 3.42 (m, 1 H), 3.41 - 3.35 (m, 1 H), 2.92 - 2.74 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.83 - 1.73 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 0.89 - 0.81 (m, 2 H), 0.78 - 0.71 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 519.1 (M+H) $^+$.
69-I		6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((<i>trans</i>)-3-metoxi-2-metil-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina racémica. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.57 (s, 1 H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 4.52 - 4.41 (m, 2 H), 4.31 - 4.22 (m, 1 H), 4.10 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 3.96 (dd, $J = 4.7, 8.5$ Hz, 1 H), 3.84 (td, $J = 4.5, 6.2$ Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.53 - 3.44 (m, 1 H), 3.43 - 3.36 (m, 1 H), 3.23 - 3.18 (s, 3 H), 2.92 - 2.75 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.75-1.82 (m, 1 H), 1.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 0.89 - 0.82 (m, 2 H), 0.78 - 0.71 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 533.1 (M+H).
69-J		1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-azetidin-3-amina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.56 (s, 1 H) 7.37 (d, $J = 8.59$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J = 8.59$ Hz, 1 H) 4.33 (s, 2 H) 4.18 (t, $J = 7.96$ Hz, 2 H) 3.98 (dd, $J = 8.84, 5.31$ Hz, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 3.40 - 3.49 (m, 2 H) 3.00 - 3.13 (m, 1 H) 2.81 (t, $J = 5.43$ Hz, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.05 (s, 6 H) 1.92 (s, 3 H) 1.78 (tt, $J = 8.34, 5.05$ Hz, 1 H) 0.82 - 0.90 (m, 2 H) 0.72 - 0.79 (m, 2 H), MH (ESI+) m/z 532.5 (M+H) $^+$.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
69-K		(R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2,4-dimetil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.60 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 4.27 - 4.36 (m, 1 H), 4.17 - 4.27 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 6.32 Hz, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.45 - 3.55 (m, 2 H), 3.39 - 3.44 (m, 1 H), 3.21 - 3.30 (m, 2 H), 2.93 (t, J = 5.94 Hz, 2 H), 2.18 - 2.25 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.02 - 2.09 (m, 1 H), 1.89 (s, 3 H), 1.73 - 1.82 (m, 1 H), 1.18 (d, J = 6.57 Hz, 3 H), 0.82 - 0.88 (m, 2 H), 0.72 - 0.77 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 546.5 (M+H).
69-L		(1S*,6S*)-3-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]octano racémico. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 10.72 (br. S., 1 H), 7.40 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 4.59 (t, J = 3.16 Hz, 1 H), 4.55 (d, J = 14.91 Hz, 1 H), 4.44 (d, J = 6.06 Hz, 1 H), 4.28 (d, J = 14.91 Hz, 1 H), 4.23 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 3.92 (td, J = 11.81, 4.42 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 13.64 Hz, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 4 H), 3.57 (s, 3 H), 3.45 - 3.53 (m, 2 H), 3.30 (d, J = 13.39 Hz, 1 H), 2.89 - 3.06 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 1.80 - 1.87 (m, 2 H), 1.21 (s, 3 H), 0.83 - 0.89 (m, 2 H), 0.75 - 0.80 (m, 2 H). MS (ESI+) m/z 559.5 (M+H) ⁺ .
69-M		(Cis)-3-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]octano racémico. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 9.48 (br. s, 1H), 7.26 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 4.93 - 5.00 (m, 1H), 4.63 (dd, J = 6.32, 7.58 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 14.65 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 14.65 Hz, 1H), 3.91 - 4.01 (m, 1H), 3.54 - 3.71 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.47 - 3.51 (m, 1H), 3.35 - 3.44 (m, 1H), 3.07 - 3.17 (m, 1H), 2.85 - 3.07 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.86 - 1.91 (m, 2H), 1.75 (tt, J = 5.34, 8.18 Hz, 1H), 0.73 - 0.80 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 545.3 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 70

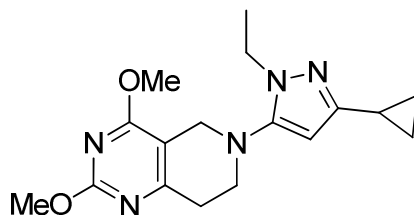
70-A. N-((4-cloro-2,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metil)-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-amina.



A una solución previamente enfriada (-78°C) de la 4-cloro-2,6-dimetoxi-pirimidina (7.0 gramos, 40.1 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (125 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó *n*-BuLi (17.6 mililitros, 44.1 milimoles, 2.5 M en heptano). La solución resultante se mantuvo a -78°C durante 0.5 horas antes de agregar la N,N-dimetil-formamida (DMF) (7.45 mililitros, 96 milimoles). La solución resultante se agitó a -78°C durante 20 minutos, y luego se removió a partir del baño de hielo seco, y se dejó agitándose durante 30 minutos. En ese punto, la solución se regresó al baño de hielo seco, y se agitó durante 20 minutos antes de apagarse mediante la adición lenta de 30 mililitros de HCl 6 N. El matraz se removió a partir del baño de hielo seco, y se dejó calentar a temperatura ambiente, en donde se dejó agitándose durante 2 horas. La mezcla se concentró parcialmente bajo presión reducida, y entonces se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (300 mililitros, 2 veces), y las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. Después de secar en un alto vacío, el producto de 4-cloro-2,6-dimetoxi-pirimidin-5-carbaldehído se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI⁺) *m/z* 202.9 (M+H)⁺.

Una solución del 4-cloro-2,6-dimetoxi-pirimidin-5-carbaldehído (2.4 gramos, 11.8 milimoles), y 3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-amina (2.15 gramos, 14.2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF), se calentó a 50°C durante 3 horas. El matraz se removió entonces a partir del baño de calentamiento, y se enfrió en un baño de hielo, y se agregó EtOH (13 mililitros), seguido por NaBH₄ (0.896 gramos, 23.7 milimoles). La mezcla resultante se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas. El exceso de NaBH₄ se apagó lentamente con NH₄Cl acuoso saturado, y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (250 mililitros, 2 veces), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo entonces se purificó por medio de FCC (del 20 al 75 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título de la N-((4-cloro-2,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metil)-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-amina. MS (ESI⁺) *m/z* 338.0 (M+H)⁺.

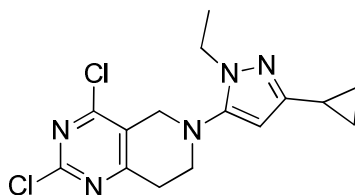
70-B. 6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



A una solución de la N-((4-cloro-2,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metil)-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-amina (2.42 gramos, 7.16 mili-moles) en DME (50 mililitros) y agua (15 mililitros), se le agregaron 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (2.5 mililitros, 14.3 mili-moles), Pd(Ph₃P)₄ (0.828 gramos, 0.716 milimoles), y carbonato de sodio (2.47 gramos, 23.3 milimoles). La mezcla se roció con argón durante 15 minutos, y entonces se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se absorbió entonces sobre gel de sílice, y se secó bajo presión reducida. Después de cargar en seco, el producto se purificó mediante FCC (del 10 al 75 % de EtOAc/heptano), para dar la 3-ciclopropil-N-((2,4-dimetoxi-6-vinil-pirimidin-5-il)-metil)-1-etil-1H-pirazol-5-amina. MS (ESI⁺) *m/z* 330.1 (M+H)⁺.

La 3-ciclopropil-N-((2,4-dimetoxi-6-vinil-pirimidin-5-il)-metil)-1-etil-1H-pirazol-5-amina (2.10 gramos, 6.38 milimoles) se absorbió en AcOH (40 mililitros), y se calentó a 100°C durante 5 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se absorbió en EtOAc (150 mililitros), y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (150 mililitros). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (150 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo entonces se purificó mediante FCC (del 40 al 80 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título de la 6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetra-hidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI⁺) *m/z* 330.2 (M+H)⁺.

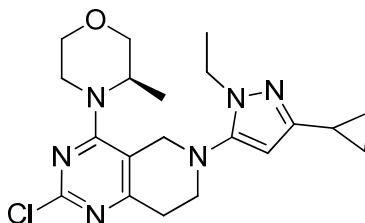
70-C. 2,4-dicloro-6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



Una solución de la 6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (1.20 gramos, 3.64 milimoles) en HCl 12 N (15 mililitros) y EtOH (15 mililitros), se calentó a reflujo durante 8 horas. El solvente se removió entonces bajo presión reducida, y el producto de 6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-2,4-diol se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI⁺) m/z 302.1 (M+H)⁺.

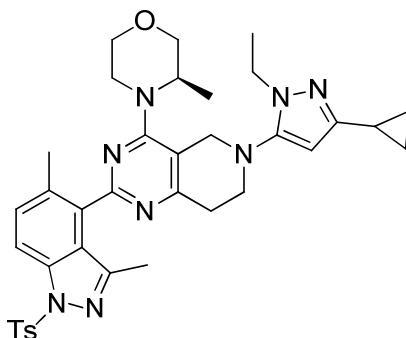
Al 6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-2,4-diol (1.10 gramos, 3.64 milimoles), se le agregó POCl₃ (11.4 mililitros), y esta mezcla se calentó a reflujo. Después de 3.5 horas, se removió el exceso de POCl₃ mediante destilación. El residuo se enfrió a 0°C y, se le agregó lentamente una solución de metanol (50 mililitros) y Et₃N (12 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se evaporó. El residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM), y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con dicloro-metano (DCM) (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el compuesto del título de la 2,4-dicloro-6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina. MS (ESI⁺) m/z 338.0 (M+H)⁺.

70-D. (R)-4-(2-cloro-6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina.



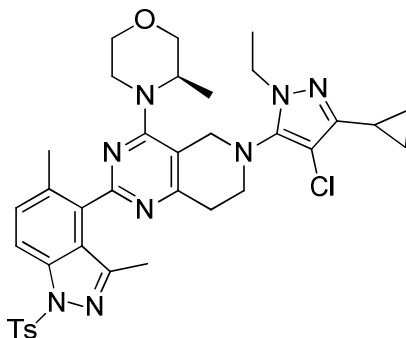
A una solución de la 2,4-dicloro-6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]-pirimidina (0.110 gramos, 0.325 milimoles) en N,N-dimetil-acetamida (2.2 mililitros), se le agregaron (R)-3-metil-morfolina (49.3 miligramos, 0.488 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (284 microlitros, 1.63 milimoles). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 horas. Se agregó agua, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 veces), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante FCC (del 0 al 60 % de EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título de la (R)-4-(2-cloro-6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina. MS (ESI⁺) m/z 403.1 (M+H)⁺.

70-E. (R)-4-(6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina.



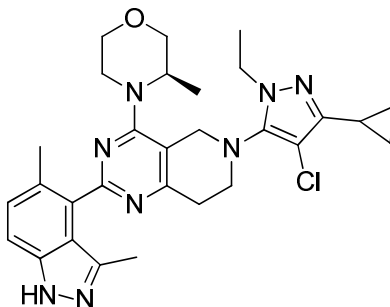
A una solución de la (*R*)-4-(2-cloro-6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina (0.116 gramos, 0.288 milimoles) en DME (1.4 mililitros), se le agregaron 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indazol (0.129 gramos, 0.302 milimoles), Pd(Ph₃P)₄ (0.033 gramos, 0.029 milimoles), y Na₂CO₃ acuoso (0.43 mililitros, 2 M). La mezcla se roció con argón, y se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante 1 hora 20 minutos. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante FCC (del 40 al 100 % de EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título de la (*R*)-4-(6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina. MS (ESI⁺) *m/z* 667.2 (M+H)⁺.

70-F. (*R*)-4-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina.



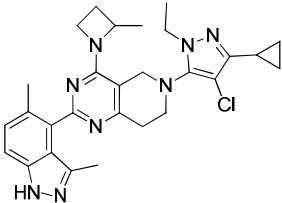
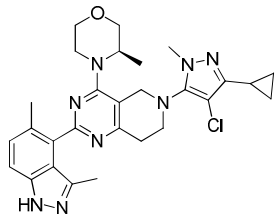
A una solución de la (*R*)-4-(6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina (0.075 gramos, 0.112 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2.2 mililitros), se le agregó NCS (0.016 gramos, 0.124 milimoles). Después de 1 hora, el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó directamente mediante FCC (del 20 al 80 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar el compuesto del título de la (*R*)-4-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina. MS (ESI⁺) *m/z* 701.1 (M+H)⁺.

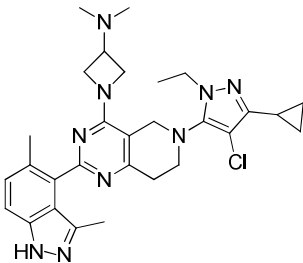
70-G. (*R*)-4-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina.



A una solución de la (*R*)-4-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina (0.081 gramos, 0.116 milimoles) en metanol (MeOH) (3 mililitros), se le agregó K₂CO₃ (0.080 gramos, 0.578 milimoles). La mezcla se calentó a 55°C durante 1 hora 30 minutos. El metanol se removió bajo presión reducida, y el residuo se absorbió en agua, y la fase acuosa se neutralizó hasta un pH = 6 (con HCl 3 N), y entonces se extrajo con EtOAc (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante FCC (del 0 al 4 % de MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.58 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.90 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 3.63 – 3.42 (m, 4H), 3.39 – 3.31 (m, 1H), 3.00 – 2.93 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.29 – 1.21 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.89 – 0.81 (m, 4H), 0.80 – 0.73 (m, 1H); MS (ESI⁺) *m/z* 547.2 (M+H)⁺.

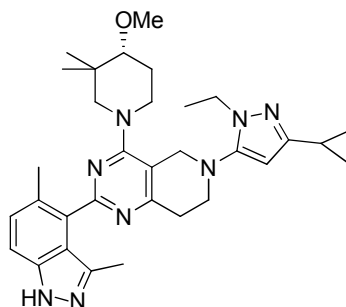
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
70-H 70-I		La 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metil-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina racémica se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) (MS-100; fase móvil: del 5 al 55 % de metanol + NH₄OH 5 mM en CO₂, 5 mililitros / minuto; columna: CellLUX2, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), para proporcionar los enantiómeros correspondientes. Enantiómero-1 (70-H): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.54 (s, 1 H) 7.36 (d, J = 8.46 Hz, 1 H) 7.19 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 4.45 (d, J = 15.41 Hz, 1 H) 4.22 - 4.28 (m, 1 H) 4.17 (q, J = 7.58 Hz, 1 H) 4.09 (d, J = 15.41 Hz, 1 H) 3.91 - 3.98 (m, 2 H) 3.42 - 3.52 (m, 1 H) 3.36 (d, J = 7.20 Hz, 1 H) 2.75 - 2.92 (m, 2 H) 2.35 - 2.41 (m, 1 H) 2.19 (s, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 1.84 - 1.90 (m, 1 H) 1.80 (tt, J = 8.32, 5.07 Hz, 1 H) 1.33 (d, J = 6.06 Hz, 3 H) 1.26 (t, J = 7.20 Hz, 3 H) 0.83 - 0.88 (m, 2 H) 0.74 - 0.79 (m, 2 H); MS (ESI⁺) <i>m/z</i> 517.5 (M+H)⁺; 98.6 % de exceso enantiomérico (ee) (R_t 3.67 minutos, instrumento: SFC MS-100; fase móvil: del 5 al 55 % de metanol + NH₄OH 5 mM en CO₂, 5 mililitros / minuto; columna: CellLUX2, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros) Enantiómero-2 (70-I): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.54 (s, 1 H) 7.36 (d, J = 8.46 Hz, 1 H) 7.19 (d, J = 8.46 Hz, 1 H) 4.42 - 4.55 (m, 2 H) 4.22 - 4.29 (m, 1 H) 4.16 (q, J = 7.87 Hz, 1 H) 4.09 (d, J = 15.16 Hz, 1 H) 3.90 - 3.99 (m, 2 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 3.33 - 3.39 (m, 1 H) 2.74 - 2.92 (m, 2 H) 2.35 - 2.43 (m, 1 H) 2.19 (s, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 1.85 - 1.90 (m, 1 H) 1.74 - 1.85 (m, 1 H) 1.33 (d, J = 6.19 Hz, 3 H) 1.26 (t, J = 7.20 Hz, 3 H) 0.82 - 0.90 (m, 2 H) 0.73 - 0.80 (m, 2 H); MS (ESI⁺) <i>m/z</i> 517.4 (M+H)⁺; 98 % de exceso enantiomérico (ee) (R_t 3.97 minutos, instrumento: SFC MS-100; fase móvil: del 5 al 55 % de metanol + NH₄OH 5 mM en CO₂, 5 mililitros / minuto; columna: CellLUX2, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros)
70-J		(<i>R</i>)-4-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.61 (br. s., 1 H), 7.46 - 7.33 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.42 - 4.29 (m, 1 H), 4.29 - 4.13 (m, 1 H), 3.85 (br. s., 1 H), 3.79 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.72 - 3.64 (m, 1 H), 3.62 - 3.52 (m, 6 H), 3.53 - 3.46 (m, 2 H), 2.95 (br. s., 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.83 - 1.69 (m, 1 H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.90 - 0.81 (m, 2 H), 0.78 - 0.67 (m, 2 H); MS (ESI⁺) <i>m/z</i> 533.2 (M+H)⁺.

	Estructura	Nombre químico y Datos analíticos
70-K		1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-azetidin-3-amina. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.56 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 4.18 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.03 - 3.88 (m, 4 H), 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.13 -2.98 (m, 1 H), 2.82 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.11 -2.00 (m, 6 H), 1.92 (s, 3 H), 1.80 (tt, J = 5.1, 8.3 Hz, 1 H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.91 - 0.81 (m, 2 H), 0.81 - 0.70 (m, 2 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 546.2 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 71

71-A. (R)-6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



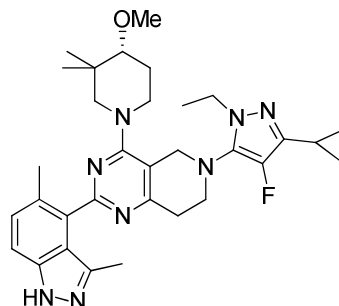
5

La (R)-6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina, preparada mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo 70-E, se trató mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo 70-G. El residuo se purificó mediante FCC (del 3 al 6 % de MeOH/DCM), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.60 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 4.16 - 4.04 (m, 1 H), 4.00 - 3.94 (m, 1 H), 3.89 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.66 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.11 -2.76 (m, 5 H), 2.18 (s, 3 H), 1.91 (dd, J = 4.5, 9.1 Hz, 1 H), 1.87 (s, 3 H), 1.77 (tt, J = 5.0, 8.4 Hz, 1 H), 1.54 (q, J = 9.3 Hz, 1 H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H), 0.82 - 0.77 (m, 2 H), 0.59 - 0.52 (m, 2 H); MS(ESI+) *m/z* 555.2 (M+H)⁺.

10

71-B. (R)-6-(3-ciclopropil-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.

15

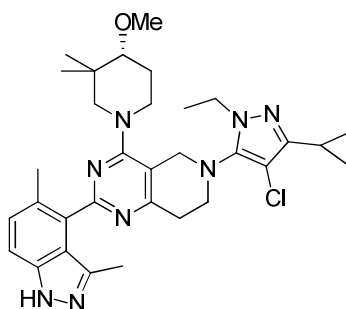


La (R)-6-(3-ciclopropil-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-di-metil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-

1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina se preparó mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo 56-A. El residuo se purificó mediante FCC (del 3 al 6 % de MeOH/DCM), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.59 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.32 - 4.20 (m, 1 H), 4.19 - 4.07 (m, 1 H), 3.85 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.67 (d, J = 13.9 Hz, 1 H), 3.54 - 3.39 (m, 2 H), 3.28 (br. s., 3 H), 3.11 - 2.89 (m, 3 H), 2.84 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 2.63 - 2.54 (m, 1 H), 2.23 - 2.13 (m, 3 H), 1.96 - 1.84 (m, 1 H), 1.83 - 1.72 (m, 1 H), 1.53 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.87 - 0.82 (m, 2 H), 0.82 (s, 3 H), 0.76 - 0.68 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 573.5 (M+H)⁺.

Ejemplo 72

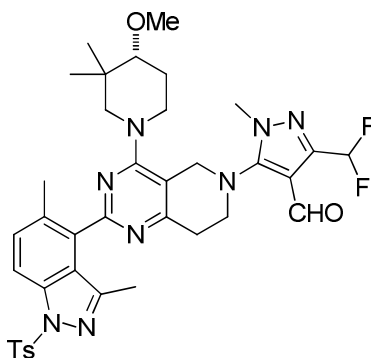
(*R*)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



El compuesto del título se preparó a partir de la (*R*)-6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina mediante la remoción del grupo protector de tosilo como en el Ejemplo 70-G, seguida por la cloración del pirazol de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 70-F. El residuo se purificó mediante FCC (del 2 al 6 % de MeOH/DCM), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.59 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.44 - 4.30 (m, 1 H), 4.21 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.89 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.67 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 3.58 - 3.40 (m, 2 H), 3.28 (br. s., 3 H), 3.13 - 2.78 (m, 5 H), 2.18 (s, 3 H), 1.89-1.93 (m oscurecido, 1 H), 1.87 (s, 3 H), 1.76-1.83 (m, 1 H), 1.48-1.58 (m, 1 H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.89 - 0.83 (m, 2 H), 0.82 (s, 3 H), 0.80 - 0.71 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 589.2 (M+H).

Ejemplo 73

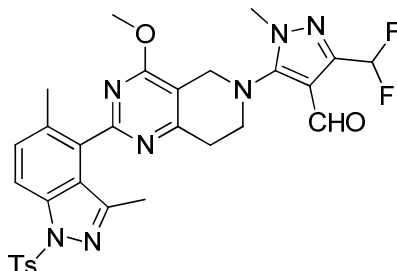
73-A. (*R*)-3-(difluoro-metil)-5-(2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído.



Una mezcla de la (*R*)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina (320 miligramos, 0.557 milimoles), 5-cloro-3-(difluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (217 miligramos, 1.114 mili-moles), y fluoruro de cesio (169 miligramos, 1.114 milimoles) en N,N-dimetil-acetamida (2.2 mililitros), se calentó a 140°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se dividió entonces entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (EtOAc-heptano, del 10 al 100 %), para proporcionar el (*R*)-3-(difluoro-metil)-5-(2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído. MS (ESI+) *m/z* 733.4 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar.

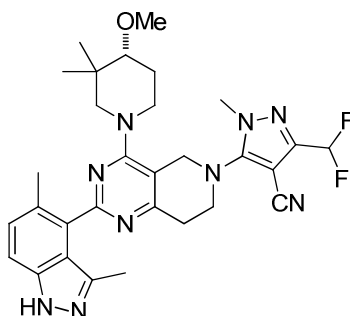
73-B. 3-(difluoro-metil)-5-(2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído



MS (ESI+) m/z 622.2 (H+H)⁺.

5 Ejemplo 74

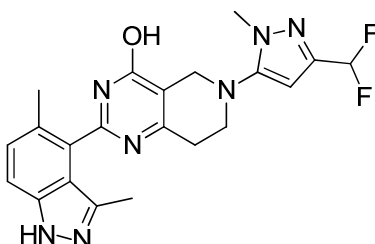
74-A. (R)-3-(difluoro-metil)-5-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo.



Un recipiente se cargó con el (R)-3-(difluoro-metil)-5-(2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (54 miligramos, 0.074 milimoles), clorhidrato de hidroxilamina (77 miligramos, 1.105 milimoles), y sulfóxido de dimetilo (DMSO) (491 microlitros). El recipiente se tapó y se colocó en un baño de arena previamente calentado a 100°C, y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura. Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con metanol y se transfirió a un matraz de fondo redondo. Se agregó carbonato de potasio, y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60°C, y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla luego se filtró a través de Celite, y se concentró, se volvió a disolver en metanol (MeOH), se filtró a través de un filtro de jeringa, y se purificó mediante HPLC (del 15 al 100 % de CH₃CN en agua con NH₄OH al 0.1 %), para proporcionar el (R)-3-(difluoro-metil)-5-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.54 - 6.92 (m, 1 H), 4.64 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 3.85 - 3.95 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67 - 3.75 (m, 2 H), 3.52 (dd, J = 13.4, 1.3 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.01 - 3.10 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.97 - 2.06 (m, 1 H), 1.67 - 1.79 (m, 1 H), 1.01 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 576.4 (M+H)⁺.

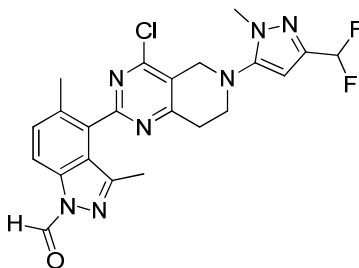
Ejemplo 75

75-A. 6-(3-(difluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol.



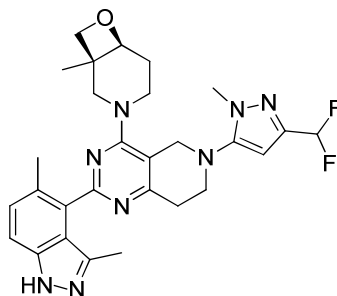
A una solución del 3-(difluoro-metil)-5-(2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-7,8-dihidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0.8 gramos, 1.287 milimoles) en etanol (10.7 mililitros), se le agregó HCl concentrado (2.1 mililitros). El recipiente del reactor de microondas se selló, y la mezcla se irradió a 125°C durante 1 hora 20 minutos. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0°C, y se vertió en agua helada. Se agregó lentamente el bicarbonato de sodio sólido para neutralizar la mezcla de reacción hasta un pH = 7, entonces el producto crudo se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, para proporcionar el 6-(3-(difluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-ol, MS (ESI+) m/z 426.4 (M+H)⁺.

75-B. 4-(4-cloro-6-(3-(difluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-2-il)-3,5-dimetil-1H-indazol-1-carbaldehído.



Este compuesto se preparó de una manera similar al Ejemplo 69-C. MS (ESI+) m/z 472.1 (M+H)⁺.

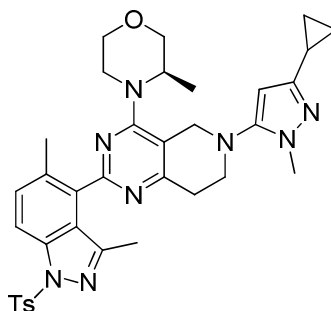
75-C. (1S*,6S*)-3-(6-(3-(difluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo-[4.2.0]-octano racémico.



Este compuesto se preparó de una manera similar al Ejemplo 65-A. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.58 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), δ RMN 7.20 (d, J = 8.84 Hz, 1 H), 6.85 (t, J = 55.00 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 4.57 (t, J = 3.03 Hz, 1 H), 4.30 - 4.39 (m, 2 H), 4.14 - 4.22 (m, 2 H), 3.92 (td, J = 12.00, 4.29 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.67 (d, J = 13.39 Hz, 1 H), 3.49 - 3.57 (m, 1 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H), 3.29 - 3.36 (m, 2 H), 2.86 - 3.05 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.96 - 2.07 (m, 1 H), 1.89 (s, 3 H), 1.85 - 1.92 (m, 1 H), 1.20 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 535.2 (M+H)⁺.

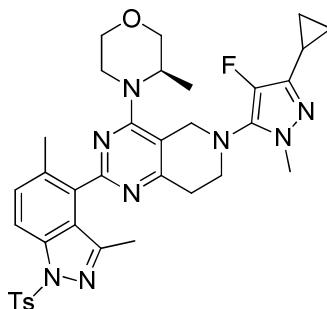
Ejemplo 76

76-A. (*R*)-4-(6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina.



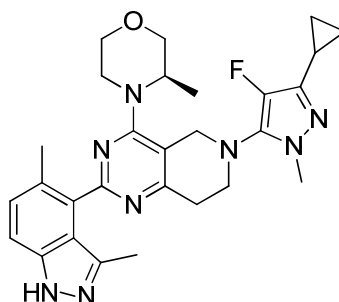
El compuesto del título se preparó a partir de la (*R*)-4-(2-cloro-6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina, de una manera similar al Ejemplo 70-E. MS (ESI+) m/z 653.4 (M+H)⁺.

- 5 76-B. (*R*)-4-(6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina.



El compuesto del título se preparó a partir de la (*R*)-4-(6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina como se describe en el Ejemplo 56-A. MS (ESI+) m/z 671.2 (M+H)⁺.

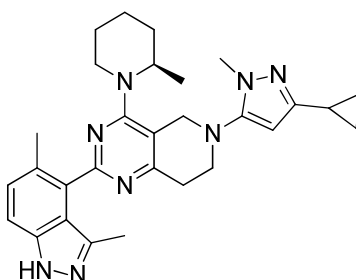
- 10 76-C. (*R*)-4-(6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina.



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de la (*R*)-4-(6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-il)-3-metil-morfolina como se describe en el Ejemplo 55-G. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 9.70 (br. s., 1H), 7.29 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 4.08 (td, *J* = 13.89, 15.41 Hz, 2H), 3.71 - 3.82 (m, 2H), 3.67 (dd, *J* = 2.91, 11.24 Hz, 1H), 3.52 - 3.60 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.25 - 3.47 (m, 4H), 2.87 - 3.12 (m, 2H), 2.15 (br. s., 3H), 1.87 (br. s., 3H), 1.72 (tt, *J* = 5.40, 8.24 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.57 Hz, 3H), 0.63 - 0.85 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 517.3 (M+H)⁺.

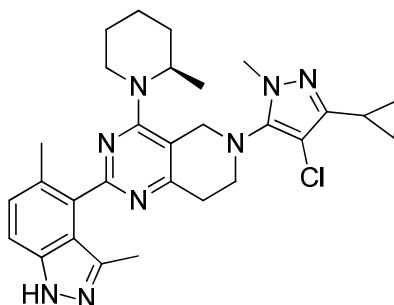
Ejemplo 77

- 20 77-A. (*R*)-6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.



La (R)-6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina, preparada mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo 55-E, se trató mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo 55-G. El residuo se purificó mediante FCC (del 1 al 7 % de MeOH/DCM), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.59 (s, 1 H), 7.45 - 7.31 (m, 1 H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 4.10 - 3.88 (m, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.51 - 3.40 (m, 1 H), 3.14 (t, J = 11.2 Hz, 1 H), 2.93 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.80 - 1.45 (m, 8 H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.84 - 0.73 (m, 2 H), 0.61 - 0.50 (m, 2 H); MS(ESI+) m/z 497.3 (M+H).

77-B. (R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina.

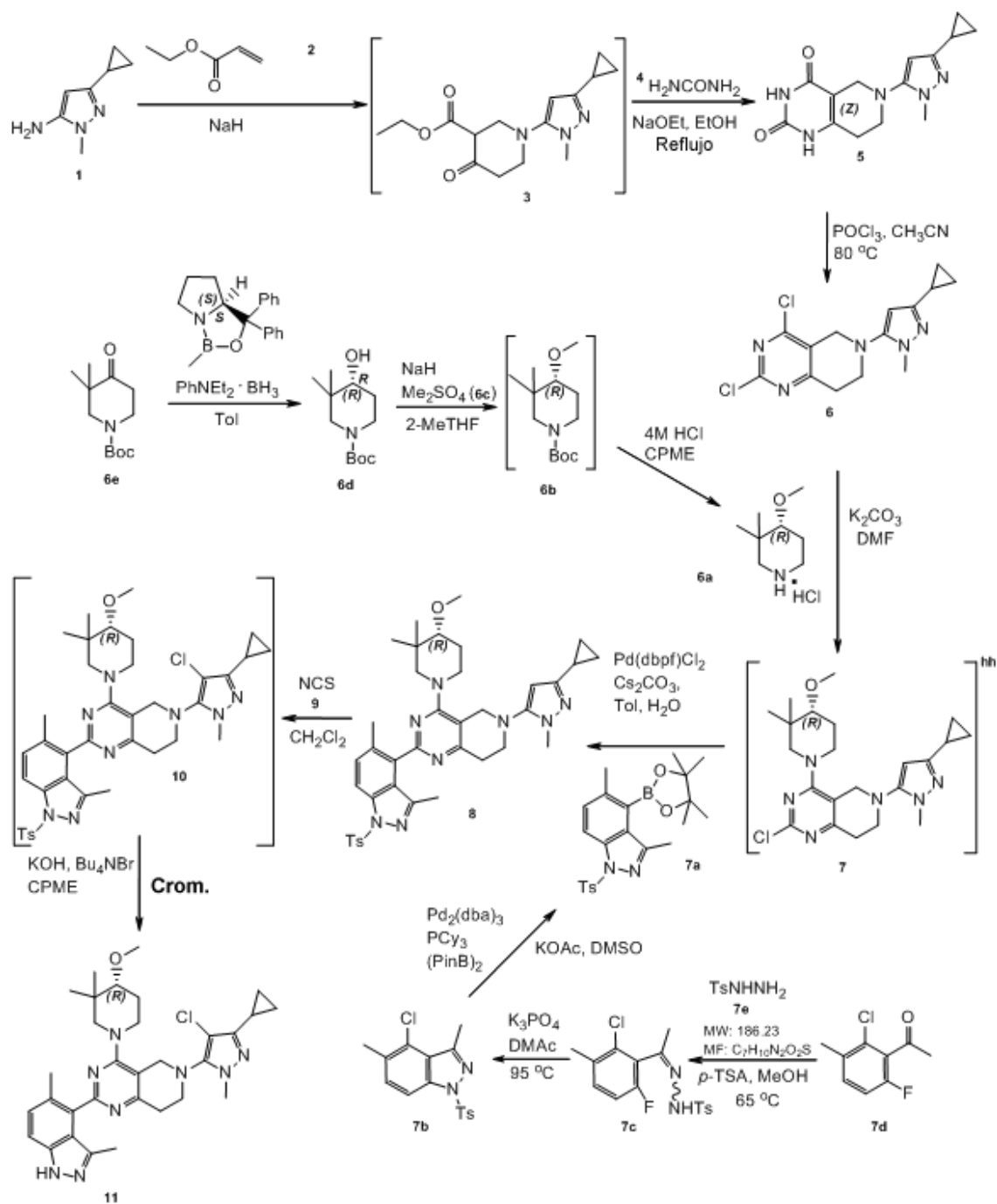


La (R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-di-metil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidina se preparó mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo 55-F. El residuo se purificó mediante FCC (del 1 al 7 % de MeOH/DCM), para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.59 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.38 - 4.16 (m, 2 H), 3.99 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.54 - 3.49 (m, 2 H), 3.45 - 3.37 (m, 1 H), 3.14 (t, J = 10.7 Hz, 1 H), 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.83 - 1.74 (m, 1 H), 1.44 - 1.73 (m, 6 H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.88 - 0.82 (m, 2 H), 0.78 - 0.72 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 531.3 (M+H).

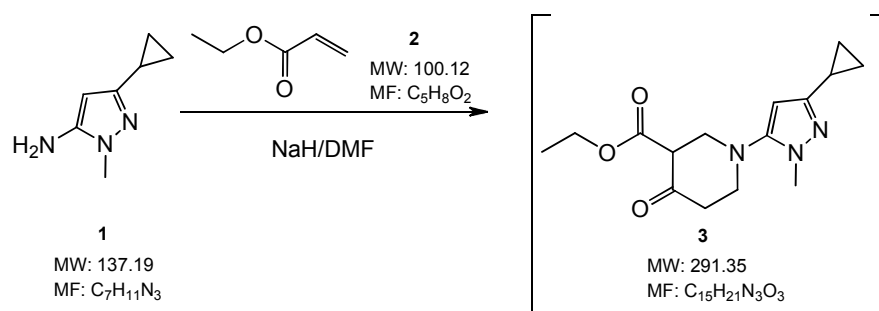
Ejemplo 78

Síntesis alternativa del Ejemplo 55-G

Esquema sintético general:

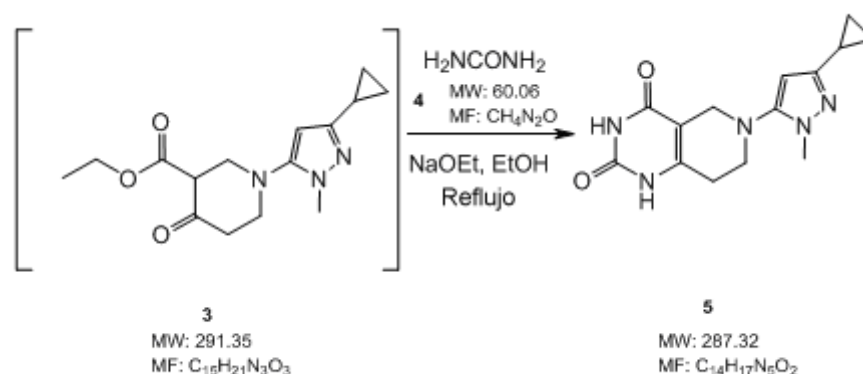


Paso 1 + 2 $\rightarrow$ [3]



En un matraz de fondo redondo (RBF) de 4 cuellos, de 22 litros, purgado con nitrógeno, se agregaron 500 gramos del 5-amino-pirazol 1, y 3,500 mililitros de N,N-dimetil-formamida (DMF), y se enfriaron a 2°C. Se agregaron en porciones 160 gramos de NaH al 60 % en aceite mineral (1.1 equivalentes). La reacción se agitó a 0-5°C durante 60 minutos, y se formó una suspensión. Se agregaron a la reacción 870 mililitros de acrilato de etilo (2.2 equivalentes) a 5-20°C durante 20 minutos. La reacción se agitó de 0°C a 20°C durante 1.5 horas, seguido por la adición de 260 gramos de HOAc, 5,000 mililitros de EtOAc, 5,000 mililitros de una solución de Na₂CO₃ al 5 %, y 5,000 mililitros de agua. Se formaron dos capas, se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2,000 mililitros de EtOAc. Todas las capas de EtOAc se combinaron y se mantuvieron a temperatura ambiente durante la noche. Las capas de EtOAc combinadas se pasaron a través de un cojín de gel de sílice, y se lavaron con 1,500 mililitros de EtOAc. El filtrado y el lavado se combinaron, se concentraron hasta un volumen mínimo como un residuo oleoso color café, y se purgaron con nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvieron 1,268 gramos de un producto de aceite espeso con una pureza en HPLC (254 nanómetros): 35.08 %. Rendimiento: 119.7 % (sin corrección de pureza).

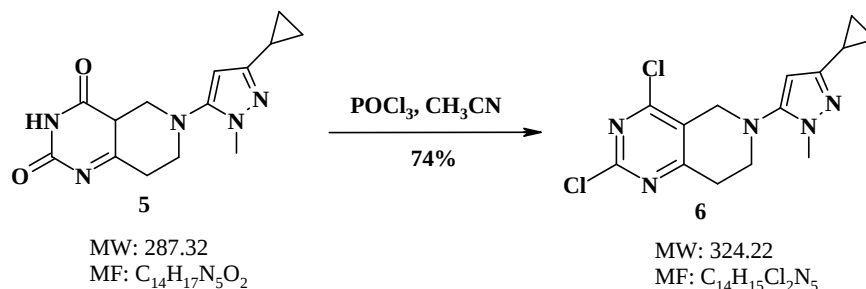
Paso [3] + 4 → 5



En un matraz de fondo redondo (RBF) de 4 cuellos, de 22 litros, se agregaron 498 gramos de la urea 4, 1,268 gramos del ceto-éster crudo 3, 5,000 mililitros de EtOH absoluto, y 3,800 gramos de una solución al 21 % de NaOEt/EtOH. La mezcla se calentó a 80°C, y se agitó a 80°C durante 30 horas. La mezcla entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla entonces se enfrió a 0-5°C, y se agregaron 733 gramos de HOAc por medio de un embudo de adición durante 40 minutos a 0-10°C. La mezcla se dividió entonces en 4 partes iguales. Cada parte se concentró a 50°C/30 mbar hasta obtener una pasta acuosa espesa. A cada parte se le agregaron 1,000 mililitros de agua y 500 mililitros de dicloro-metano (DCM). Las cuatro partes se volvieron a combinar, y el pH de la capa acuosa se ajustó a 8.8 mediante la adición de una solución de NaOH al 50 %. Se agregaron los sólidos formados y 2.0 litros de agua y 1.0 litro de dicloro-metano (DCM). Todo este lote se filtró y se lavó con 500 mililitros de EtOAc. El material filtrado se secó a 55°C/30 mbar durante el fin de semana. Se obtuvieron 65.3 gramos de un sólido color beige. Pureza en HPLC (254 nanómetros): 95.58 %. ¹H RMN (DMSO-d₆): consistente con la estructura molecular. LC-MS: ES+ 288.0.

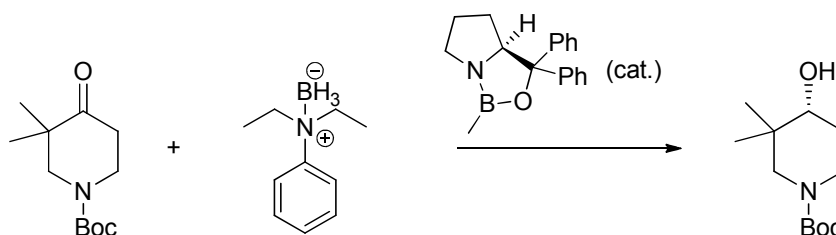
El filtrado se filtró nuevamente, se lavó con agua, y la capa acuosa se desechó. Se aislaron 3.0 gramos de un sólido color beige sobre el filtro. El filtrado de dicloro-metano (DCM) y el lavado de EtOAc se concentraron al vacío, y el residuo se disolvió en 1.2 litros de una solución de HCl 2.0 M. Se agregó 1.0 litro de terbutil-metil-éter (TBME), y el pH se ajustó a 8.8 mediante la adición de 200 gramos de una solución de NaOH al 50 %. La mezcla se dejó agitándose durante 60 minutos a 38°C, y entonces se filtró. El pH de la capa acuosa se ajustó a 3.0 mediante la adición de una solución de HCl concentrada. El pH se ajustó a -0.24 con una solución de HCl concentrada, y se agregaron 500 mililitros de terbutil-metil-éter (TBME). Las capas se separaron, y la capa acuosa se lavó con 1.0 litro de terbutil-metil-éter (TBME). El pH se ajustó a 7.5 con una solución de NaOH al 50 %, y se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La capa acuosa (pH de 7.0-7.5) se extrajo entonces tres veces con 1.0 litro de 2-Me tetrahidrofurano (THF). La capa acuosa se desechó, y las capas de 2-Me tetrahidrofurano (THF) se combinaron, y entonces se concentraron a 40°C/30 mbar. El 2-Me tetrahidrofurano (THF) se remueve azeotrópicamente con iPOAc. El fondo es espeso, el sobrenadante tiene una cantidad negligible del producto. Se decanta el sobrenadante y se enjuaga el residuo con iPOAc. Se desecha el sobrenadante de iPOAc. En el residuo, se agregan 500 mililitros de tetrahidrofurano (THF). Se calienta, y se forma una suspensión. Se agregan 500 mililitros de iPOAc. Se concentra hasta 800 mililitros. Se enfría hasta la temperatura ambiente, y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se filtra y se lava con iPOAc. Se seca a 65°C/30 mbar durante la noche. Se obtuvieron 58.0 gramos de un sólido color beige. HPLC (254 nanómetros): 95.1 %. ¹H RMN (DMSO-d₆): consistente con la estructura molecular. Rendimiento combinado a partir de la amina 1 (dos cosechas): 12.6 %.

Paso 5 → 6



Se agregó lentamente POCl_3 (176 mililitros) a una suspensión del 5 (200 gramos, 97.7 % de pureza), y MeCN (1.05 litros) en un matraz de 5 litros a 77-80°C durante 30 minutos (reacción ligeramente exotérmica, desprendimiento de gas de HCl). El contenido se puso suavemente a reflujo a 80-81°C durante 16 horas, para obtener una suspensión color naranja-café, y entonces se verificó la PSC (mediante HPLC, < 2 % S.M.). Se agregó lentamente H_2O (600 mililitros) en el matraz a 5-10°C durante 30 minutos (reacción exotérmica), y entonces el contenido se agitó a 5-10°C durante 2 horas. Se agregó i-PrOAc (3.47 litros) en el recipiente durante 2 minutos, y después se agregó lentamente a la mezcla una solución de Na_2CO_3 (504 gramos) en H_2O (6.2 litros) a 5-10°C durante 1 hora (desprendimiento de gas de CO_2). La mezcla se mantuvo a 10-20°C durante la noche (pH final de 5.5 a 6.0). La capa acuosa del fondo se desechó. La capa orgánica superior se lavó una vez con H_2O (1.2 litros), y una vez con una solución saturada de NaCl (1.2 litros), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y entonces se concentró (55°C, 35 mbar) hasta obtener una suspensión espesa. Se agregó terbutil-metil-éster (TBME) (800 mili-litros) al matraz, y la suspensión se calentó a 45°C durante 30 minutos, y entonces se agregaron heptanos (800 mililitros). El contenido se enfrió a 15°C durante 30 minutos, y entonces los sólidos se filtraron (filtración rápida). La torta del filtro se secó en un horno al vacío (55-60°C, 35 mbar) durante 16 horas, para dar el 6 (164 gramos), como un sólido amarillo. Pureza en HPLC (254 nanómetros) del 6: 99.53 %. Análisis de ^1H RMN (CDCl_3): Consistente con la estructura. Rendimiento Teórico = $[(200 \times 0.977) / 287.32] \times 324.22 = 220.6$ gramos. Rendimiento Real = $(164 \times 0.9953) / 220.6 = 74.0$ %.

Paso 6e → 6d

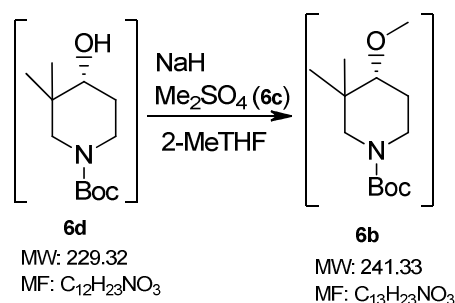


En un matraz de fondo redondo (RBF) de 12 litros, de 4 cuellos, purgado con nitrógeno, se agregaron 38.9 gramos de catalizador de S-Me CBS, 2.35 litros de tolueno anhidro, y 471 gramos de complejo de BH_3 .di-etil-anilina (DEAB). Se preparó una solución de 649.2 gramos de cetona en 3.90 litros de tolueno anhidro en un matraz de fondo redondo (RBF) de 5 litros mediante agitación a temperatura ambiente. La mezcla en el matraz de fondo redondo (RBF) de 12 litros se calentó a 35°C, y la solución de cetona se agregó a 35-42°C en 55 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 40-30°C. La mezcla transparente se enfrió a 10-15°C, y se agregaron 4.06 litros de una solución de HCl 1.0 M durante 10 minutos mientras se controlaba la temperatura a 15-25°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 20°C durante 30 minutos. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con 4.0 litros de una solución de HCl 1.0 M, 2.0 litros de una solución de NaHCO_3 1.0 N, y dos veces con 2.0 litros de agua. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a 50°C / 30 mbar, para proporcionar 657 gramos de un producto oleoso. A los 657 gramos del producto oleoso crudo, se agregó 1.0 litro de heptano a 50°C. La mezcla se enfrió a 0-10°C, se sembró, y se agitó a 0-10°C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se lavó con 500 mililitros de heptano frío. Los sólidos aislados se secaron a 35°C/30 mbar durante el fin de semana. Se obtuvieron 542.1 gramos de un sólido blanco. Pureza en HPLC (210 nanómetros): 94.7 %. HPLC quiral (205 nanómetros): 99.8 % de exceso enantiomérico (ee). ^1H RMN (DMSO-d_6): limpio y consistente con la estructura molecular. HPLC quiral ML (205 nanómetros): 90.8 % de exceso enantiomérico (ee).

El licor madre se concentró para remover todos los volátiles a 50°C/30 mbar. Se agregaron 350 gramos de heptano, y la mezcla se enfrió a 0-5°C, se sembró, y se agitó a 0-5°C durante 2 horas. La mezcla se filtró, y los sólidos se lavaron con heptano frío. Los sólidos recolectados se secaron a 35°C/30 mbar durante la noche. Se obtuvieron 39.8 gramos de un sólido blanco. Pureza en HPLC (210 nanómetros): 96.4 %. HPLC quiral (205 nanómetros): 98.8 % de exceso enantiomérico (ee). ^1H RMN (DMSO-d_6): limpio y consistente con la estructura molecular.

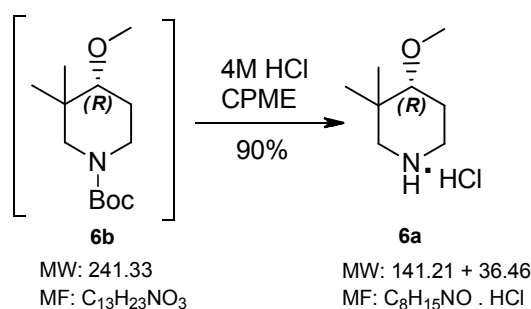
Desecho de la HPLC quiral ML (205 nanómetros): 73.6 % de exceso enantiomérico (ee). Rendimiento global: 90.4 %.

Paso 6d + 6c → [6b]



A un matraz de fondo redondo (RBF) de 12 litros, purgado con nitrógeno, se le agregaron 572 gramos del alcohol quiral 6d y 4,900 mililitros de 2-Me tetrahidrofurano (THF). La mezcla se enfrió a 0-10°C, y se agregaron en porciones 199.5 gramos de NaH al 60 % en aceite mineral. La mezcla se agitó a 0-10°C durante 30 minutos, y se agregaron en porciones 566.3 gramos de Me₂SO₄ a 0-10°C. Se agregaron 5.3 mililitros de agua, y la suspensión se agitó a 5-20°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 0-5°C, y se agregaron por goteo 570 mililitros de agua y 1,140 mililitros de una solución de K₂CO₃ al 20 %. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de reposar, las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó dos veces con 1,100 mililitros de una solución de NaCl al 20 % y una vez con 1,000 mililitros de agua. La capa orgánica se concentró a 50°C/30 mbar, proporcionando 858.7 gramos de un residuo oleoso. Rendimiento global: 121 %.

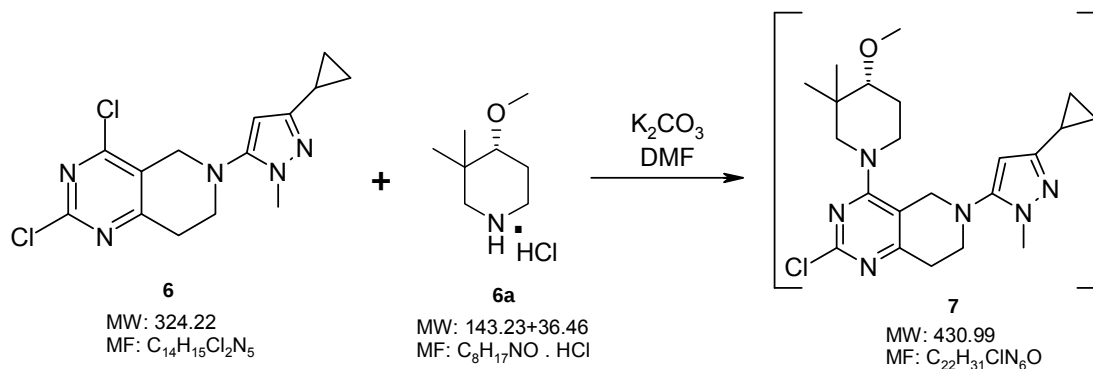
Paso [6b] → 6a



A un matraz de fondo redondo (RBF) de 12 litros, purgado con nitrógeno, se le agregaron 848.7 gramos de la Boc-amina 6b cruda y 800 mililitros de CPME. A temperatura ambiente, se agregaron 2.66 litros de HCl 4.0 M/CPME, y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregaron 4,000 mililitros de heptano, y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y se lavó con 1,000 mililitros de heptano. El sólido aislado se secó a 35°C/30 mbar durante el fin de semana. Se obtuvieron 514.6 gramos de un sólido blanco 6a. Rendimiento: 82.1 %.

¹H RMN (D₂O): consistente con la estructura molecular.

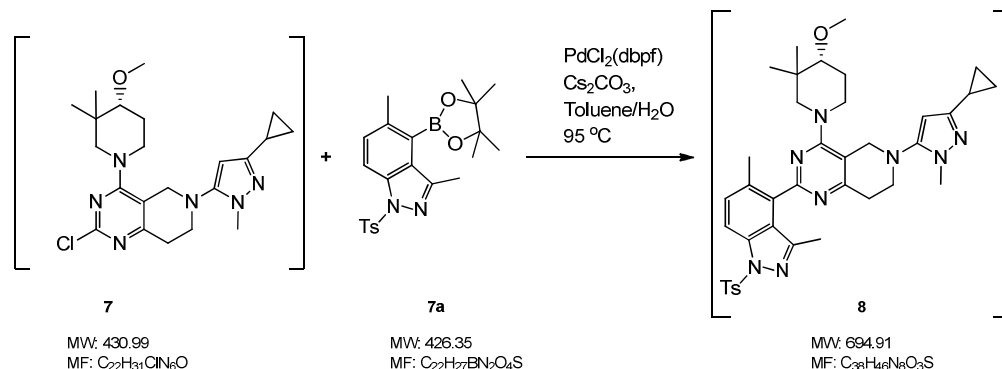
Paso 6 + 6a → [7]



Un matraz de fondo redondo (RBF) de 4 cuellos, de 12 litros, se cargó con el 6 (404.4 gramos, 1.247 moles), el 6a (261.9 gramos, 1.457 moles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (2.5 litros), a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente para dar una pasta acuosa. Se enfrió hasta 0-5°C. Se agregó K₂CO₃ (518.6 gramos, 3.752 moles) en porciones en 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura a 0-5°C. La buena pasta acuosa resultante se agitó a 0-5°C durante 6 horas. Lentamente se calentó a temperatura ambiente. Después de 8 horas (desde que se terminó la adición de K₂CO₃), se detuvo la agitación y se dejó reposar durante la noche. Se agitó a

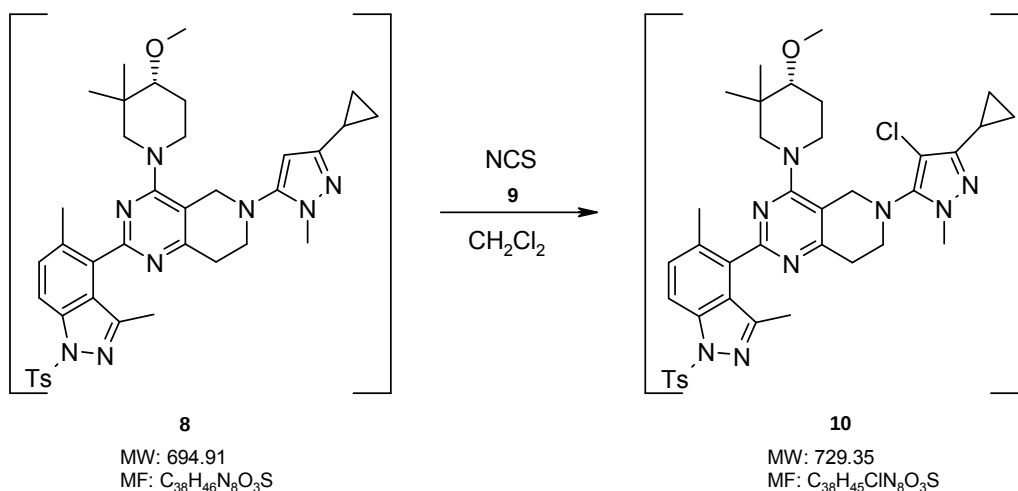
temperatura ambiente, y se agregó metil-terbutil-éter (MTBE) (3.0 litros) a la pasta acuosa. Se agregó H₂O (3.0 litros), exotérmica (T_{max} de aproximadamente 31°C). Una solución bifásica con una pequeña cantidad de sólidos. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de 22 litros con válvula en el fondo. El matraz de fondo redondo (RBF) de 12 litros se enjuagó con metil-terbutil-éter (MTBE) (4.09 litros) y H₂O (2.67 litros), y se transfirió al matraz de 22 litros. Se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Se dejó asentarse. Todavía quedaba una pequeña cantidad de sólidos entre las capas. Se agregó metil-terbutil-éter (MTBE) (0.79 litros, total 7.88 litros) y H₂O (0.63 litros, total 6.30 litros). Todavía no se habían disuelto algunos sólidos (sólidos solubles en H₂O). La capa acuosa se separó a capa de tapete con algunos sólidos se mantuvo con la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con H₂O (250 mililitros) para disolver los sólidos. La capa acuosa se removió. Se extrajeron los 250 mililitros de la capa acuosa con metil-terbutil-éter (MTBE) (1.0 litro). Se guardó la capa de metil-terbutil-éter (MTBE), y se desechó la capa acuosa. Se extrajo la primera capa acuosa con la capa de 1.0 litro de metil-terbutil-éter (MTBE) y 1.66 litros de metil-terbutil-éter (MTBE) fresco (total: 2.66 litros). La capa de metil-terbutil-éter (MTBE) se separó (la HPLC indicó que no había el 7 en la capa acuosa, y se desechó). La capa de metil-terbutil-éter (MTBE) se combinó en la primera capa orgánica. Se extrajo con H₂O (1.77 litros), seguida por salmuera al 20 % (1.77 litros). La capa orgánica se separó. Se concentró sobre un evaporador giratorio hasta obtener un residuo oleoso espumoso, para proporcionar el 7. Peso: 605 gramos. Se dejó reposar en el banco a temperatura ambiente durante la noche. HPLC: 91.03 %, 6: n.d., regioisómero del 7: 6.11 % (254 nanómetros). La LC-MS (M+1: 431.0, 432.8) confirmó la estructura. Se agregó tolueno (500 mililitros). Se concentró sobre un evaporador giratorio hasta obtener un residuo oleoso espumoso. Se agregó tolueno (500 mililitros). Se concentró sobre un evaporador giratorio hasta obtener un residuo oleoso espumoso. Peso: 661.2 gramos. Se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso [7] + 7a → [8]



Un matraz de fondo redondo (RBF) de 4 cuellos, de 12 litros, purgado con nitrógeno, se cargó con 584.1 gramos de la solución cruda del 7/tolueno, 273.3 gramos del 7a, 30.8 gramos de Pd(dbpf)Cl₂, y 3.3 litros de tolueno. Se burbujó nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, y entonces se calentó hasta 60°C mientras se continuaba el burbujeo con nitrógeno. En un matraz Erlenmeyer de 1,000 mililitros, se cargaron 520.8 gramos de carbonato de cesio y 374 mililitros de agua. Se burbujó nitrógeno a través de la solución a 60°C durante 30 minutos a 60°C, y se cargó la solución de carbonato de cesio a la mezcla. La mezcla entonces se puso a reflujo a 93-95°C durante 17.5 horas, y entonces se enfrió. A 30°C, se agregaron 2.5 litros de agua y se formaron 2 capas oscuras. La capa orgánica se aisló y se filtró a través de un lecho de Celite. La capa orgánica se extrajo con 1.9 litros de una solución de HCl 2.0 M dos veces. Las capas acuosas se combinaron y se lavaron con 1.9 litros de tolueno. Se agregaron a la capa acuosa 446 mililitros de una solución de NaOH al 50 % y 3.9 litros de EtOAc a 40°C, y se utilizaron 100 mililitros de una solución de NaOH 4.0 N para ajustar el pH hasta 9. Las capas se separaron, y la capa orgánica se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se lavó con 3.9 litros de una solución de NaCl al 20 %. La capa orgánica se concentró, proporcionando 600 gramos de un residuo. El residuo se absorbió en 1,000 mililitros de metil-terbutil-éter (MTBE) a 40°C, y se agregaron 22 gramos de pica 120, y se mezclaron. La mezcla se filtró a través de un cojín de gel de sílice con 1.0 litro de terbutil-metil-éter (TBME) a temperatura ambiente por gravedad durante la noche. La solución de terbutil-metil-éter (TBME) se cargó en un matraz de fondo redondo (RBF) de 22 litros, se agregaron 500 mililitros de HCl 5-6 N en iPA, y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó tres veces con 1.0 litro de EtOAc. La torta del filtro húmeda se transfirió a un matraz de fondo redondo (RBF) de 22 litros, utilizando 6.0 litros de una solución de Na₂CO₃ al 5 % y 6.0 litros de EtOAc. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con 2.0 litros de una solución de NaCl al 20 %. La capa orgánica se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se concentró a sequedad a 40°C/30 mbar. El residuo se absorbió en 1.0 litro de dicloro-metano (DCM) a 30-40°C, y se filtró a través de un cojín de Celite en un embudo de vidrio sinterizado lavado con 500 mililitros de dicloro-metano (DCM), y se concentró a 40°C/30 mbar a sequedad. Se utilizaron otros 1,000 mililitros de dicloro-metano (DCM) para disolver el residuo, y se concentró a 40°C/30 bar nuevamente a sequedad. Se obtuvieron 538.1 gramos de un sólido negro espumoso. ¹H RMN (CDCl₃): consistente. HPLC (210 nanómetros): 95.8 % del producto. LC-MS: ES+ 695.2. Rendimiento global: 95.1 % a partir de dicloro-pirimidina (sin corrección de pureza).

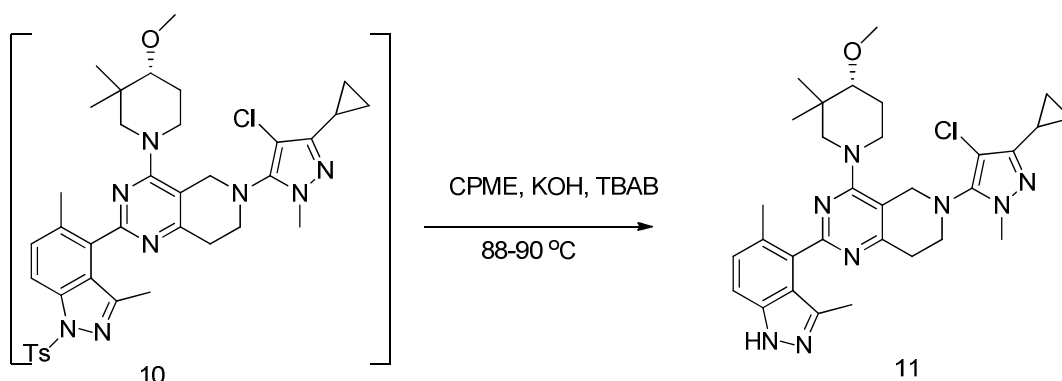
Paso [8] + 9 → [10]



Se disolvió el 8 (534 gramos, 768.5 milimoles) en CH₂Cl₂ (2.00 litros). Se observó un poco de sólidos y una muy pequeña cantidad de H₂O. Se agregaron 60 gramos de MgSO₄ anhidro. Se filtró y se enjuagó con CH₂Cl₂ (1.0 litros) (la filtración fue lenta), y se agregó a la mezcla de reacción. Se cargó en un matraz de fondo redondo (RBF) de 4
 5 cuellos, de 12 litros, a temperatura ambiente bajo N₂. Se enjuagó con CH₂Cl₂ (0.5 litros), y se agregó a la mezcla de reacción. Se cargó NCS (102.6 gramos, 768.5 milimoles) a temperatura ambiente en 5 a 10 minutos (ligeramente exotérmica, Tr de 14°C a 20°C). Se enjuagó con CH₂Cl₂ (0.5 litros, total 4.0 litros), y se agregó a la mezcla de reacción (20°C). Una solución color café. Se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante la noche.

Se agregó H₂O (2.00 litros), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 a 60 minutos. Se dejó asentarse durante 2
 10 horas. La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (2.00 litros). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2.00 litros). La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ anhidro (100 gramos), y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El MgSO₄ se filtró, y la mezcla de reacción se concentró sobre un evaporador giratorio al vacío a sequedad hasta obtener un residuo oleoso espumoso (peso: 470 gramos). Se agregó CPME (350 mililitros), y se concentró al vacío a sequedad hasta obtener un residuo oleoso
 15 espumoso. Se repitió dos veces más para obtener el 10 como un residuo oleoso espumoso. Peso: 470 gramos (rendimiento crudo: 83 %). HPLC: 91.6 %, 11: 1.26 %, 7.2 minutos, impureza: 4.67 % y otras diversas impurezas pequeñas (210 nanómetros). La LC-MS (M+1: 729.1, 731.1) confirmó la estructura.

Paso 10 → 11

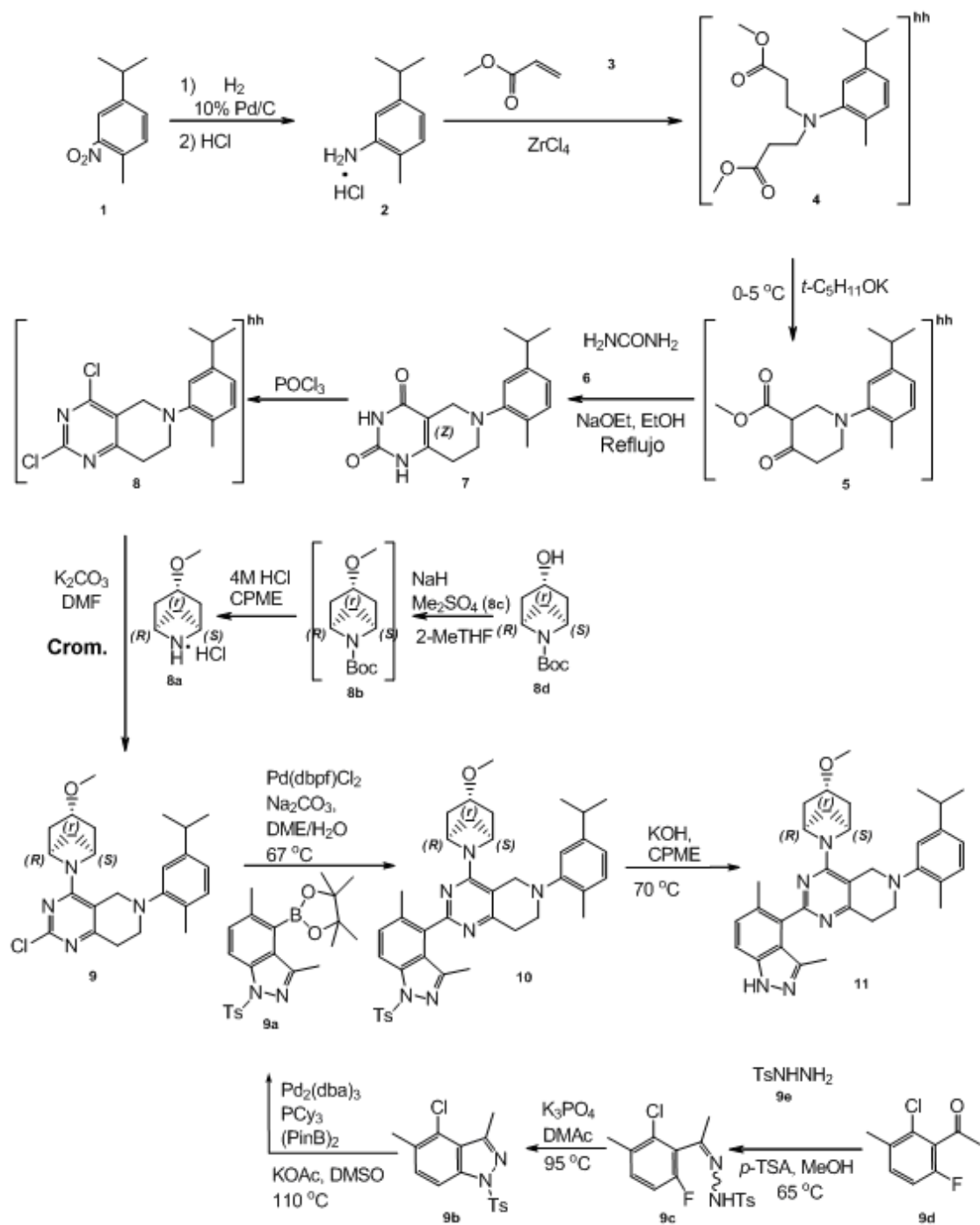


Un matraz de 5 litros se cargó con 235 gramos del compuesto crudo 10, 2,300 mililitros de CPME, y 36 gramos de
 20 KOH. Se calentó hasta 90°C, y se agregaron 23.5 gramos de TBAB. Se mantuvo a 90.6°C durante 3 horas. Se enfrió a 20°C, se agregaron 600 mililitros de agua, y se agitó durante 30 minutos. Se separaron dos capas. La capa orgánica se lavó con 400 mililitros de agua dos veces y 500 mililitros de salmuera. La capa orgánica se concentró a sequedad, para dar 175 gramos del producto deseado en un 95 % de rendimiento. El producto se purificó mediante
 25 cromatografía en columna. Un matraz de 5 litros se cargó con 1,600 mililitros de agua, entonces se agregó lentamente una solución de 170 gramos del producto en 400 mililitros de metanol. Se agitó a 20° C durante 1 hora después de la adición. Los sólidos se filtraron, y la torta húmeda se lavó con metanol al 20 % en agua. Se secó a 45°C durante 16 horas, para dar 160 gramos del producto deseado en un 94 % de rendimiento. La LC-MS y la RMN confirmaron la estructura. HPLC: 98.6 %; especies met de solventes residuales.

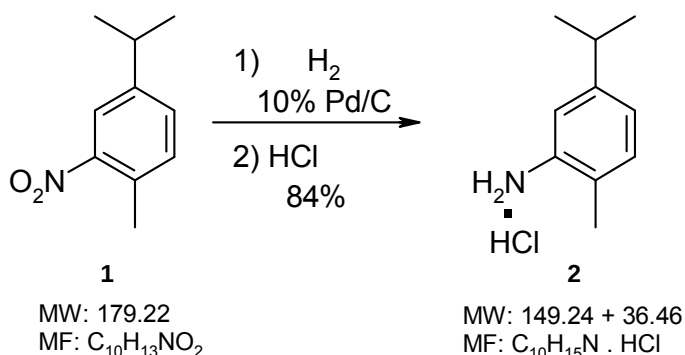
Ejemplo 79

Síntesis alternativa del Ejemplo 19-F

Esquema sintético general:



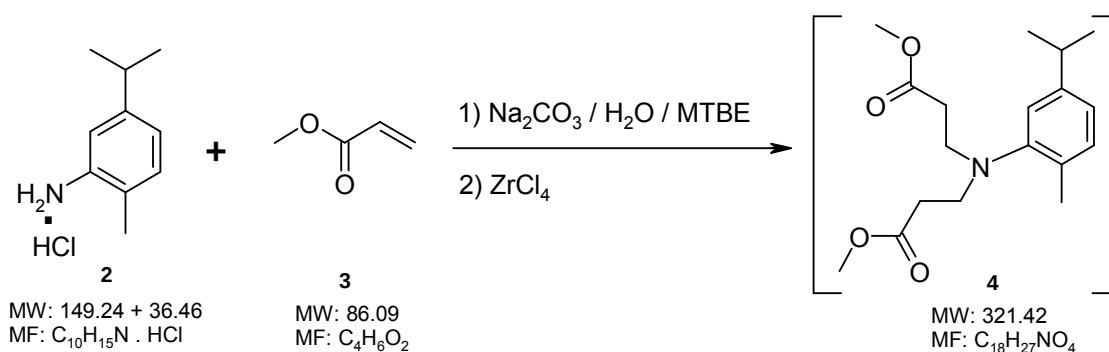
Paso 1 → 2



En un hidrogenador de 5 litros se cargó Pd/C al 10 % (50 % húmedo, 12.0 gramos), y se purgó con N₂ 5 veces. Se cargó EtOH (2.0 litros), y entonces el 1 (426.6 gramos). Se enjuagó con EtOH (1.2 L, total 3.2 L), y se agregó a la mezcla de reacción. Se purgó con N₂ 5 veces, y entonces con H₂ 5 veces. Se hidrogenó a 15 psig (1.05 kg/cm²) de H₂, con agitación a 325 revoluciones por minuto y a 25°C durante 6 horas. No hubo recuperación de H₂ después de 3.5 horas. La mezcla de reacción se almacenó en el reactor a temperatura ambiente bajo N₂ durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite. Se enjuagó el reactor con EtOH (110 gramos). Se enjuagó el cojín de Celite con el enjuague de EtOH, y entonces con EtOH fresco (150 mililitros). La mezcla de reacción y los enjuagues se combinaron para proporcionar una solución color azul oscuro. Se concentró sobre un evaporador giratorio a sequedad para obtener la base libre cruda del 2 como un líquido azul oscuro. Peso: 360 gramos. HPLC: 81.3 % (254 nanómetros). ¹H y ¹³C-RMN confirmaron la estructura con algunas impurezas.

A la base libre cruda 2 se le agregó CPME (150 mililitros), para dar una solución. Se concentró a sequedad (peso: 408 gramos) sobre un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en CPME (2.0 litros), para dar una solución color azul oscuro. Se agregó HCl 4M en CPME (650 mililitros) lentamente (1 hora). Los sólidos se empezaron a formar después de agregarse 200 mililitros de HCl. Se enjuagó con CPME (850 mililitros, total 3.55 litros, incluyendo a partir del residuo 2), y se agregaron a la mezcla de reacción. Se obtuvo una buena pasta acuosa rosada (T 36°C). Se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron a través de un cojín de polipropileno, y se lavaron con CPME (3.0 litros). El sólido se secó en el horno al vacío a 40°C durante el fin de semana (no hubo mucho cambio después de unas cuantas horas), para proporcionar un sólido color rosado. Peso: 374.5 gramos (húmedo: 419.6 gramos), rendimiento: 84.7 %. HPLC: 99.0 % (254 nanómetros). HPLC: 94.2 %, aproximadamente 1 % del regioisómero (210 nanómetros, 254 nanómetros), aproximadamente 3.8 % del des-isopropilo 2 (254 nanómetros). La RMN y la LC-MS (M+1: 150.1) confirmaron la estructura.

Paso 2 + 3 → [4]



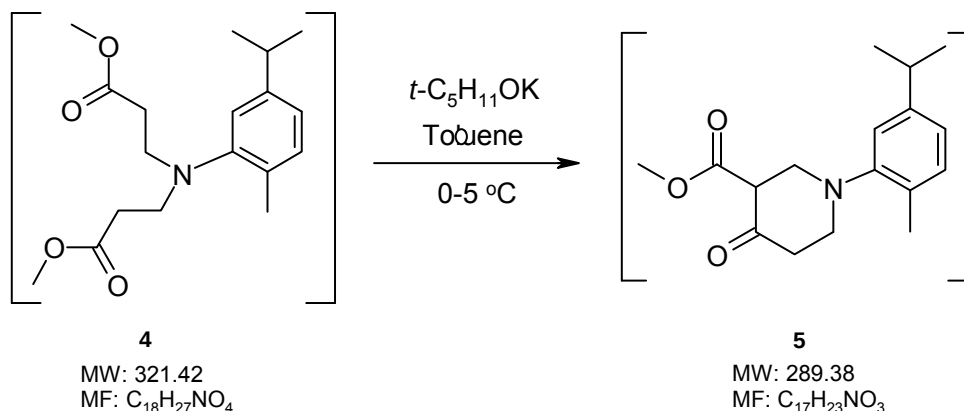
Se mezclaron 4.1 litros de una solución de Na₂CO₃ al 10 %, 370 gramos de sal de HCl de anilina (2), y 4.0 litros de terbutil-metil-éter (TBME) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se formaron dos capas transparentes. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con 1.0 litro de una solución de NaCl al 20 %. HPLC de la capa orgánica (210 nanómetros): 93.7 % de anilina (5.34 minutos), 5.66 % 2.7 minutos, 0.6 % 5.2 minutos. La capa orgánica se secó con 80 gramos de sulfato de magnesio anhidro. Los sólidos se filtraron, y se lavaron con terbutil-metil-éter (TBME). La solución de terbutil-metil-éter (TBME) combinada se concentró a 45°C/30 mbar a sequedad. Se purgó con nitrógeno durante 2 horas. Se obtuvieron 295 gramos de la base libre de anilina oleosa. HPLC (210 nanómetros): 94.4 % de anilina (5.34 minutos), 5.2 % 2.7 minutos, 0.4 % 5.2 minutos. ¹H RMN (DMSO-d₆): consistente con la estructura molecular.

Se mezclaron los 295 gramos de la base libre de anilina y 700 gramos (700 mililitros) del acrilato (3). Se enfrió el lote hasta 0-5°C con un baño de hielo/agua. Entonces se agregaron, a través de un embudo de adición sólido, 69.1

gramos de polvo de ZrCl_4 durante 2 horas a $6 \pm 3^\circ\text{C}$. Se agitaron a $0-5^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. El baño de hielo se removió, y se permitió que el lote se calentara hasta la temperatura ambiente. Se agitó a $10-20^\circ\text{C}$ durante 3 horas. HPLC: 79.3 % del producto 4 (8.89 minutos), 1.3 % del producto de la mono-adición (7.93 minutos), 5.6 % 6.71 minutos, 7.5 % 14.1 minutos, del total excepto acrilato.

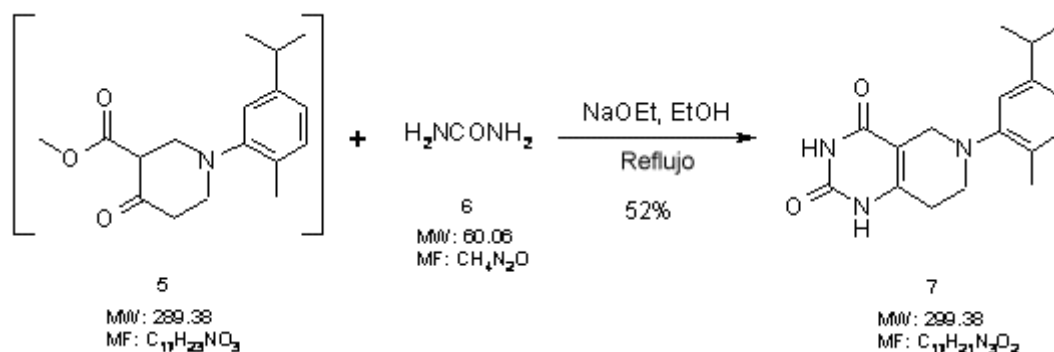
- 5 A temperatura ambiente, se agregaron al lote 2.0 litros de tolueno y 1.36 litros de la solución de Na_2CO_3 al 10 % mientras se controlaba la temperatura del lote a la temperatura ambiente. Se filtró el lote a través de un cojín de Celite, y se lavó con 300 mililitros de tolueno. La capa de tolueno se separó y se lavó con 500 mililitros de una solución de NaHCO_3 1.0 M (acuosa, pH de 10), y se lavó dos veces con 500 mililitros de una solución de NaCl al 20 % (acuosa, pH de 8, 6.5). La capa orgánica se secó con 50 gramos de MgSO_4 . El sólido se filtró y se lavó con tolueno. El filtrado de tolueno combinado se concentró a $45^\circ\text{C}/30$ mbar, y entonces a $60^\circ\text{C}/30$ mbar a sequedad. Se purgó el producto 4 con nitrógeno durante el fin de semana. Se obtuvieron 644.9 gramos de un líquido color naranja. Este producto oleoso 4 se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación. Rendimiento: 100.7 % (sin corrección de pureza). Pureza en HPLC (210 nanómetros): 81.7 %. Impurezas mayores: 5.0 % 6.7 minutos, 1.4 % del producto de la mono-adición (7.9 minutos), 0.6 % 9.4 minutos, 1.2 % 11.0 minutos, 6.8 % 14.1 minutos. ^1H RMN (DMSO-d_6): consistente con la estructura molecular.

Paso [4] $\rightarrow$ [5]



- 20 A una solución de 630.7 gramos del diéster en 6.3 litros de tolueno previamente enfriado hasta aproximadamente 0°C a 5°C con un baño de hielo/agua, se le agregaron, a través de un embudo de adición, 2.475 kilogramos de una solución de amilato de potasio al 25 % en tolueno a $0-5^\circ\text{C}$ por goteo durante 60 minutos. El lote se convirtió en una suspensión amarilla al final de la adición. El lote se agitó a $0-5^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. A $0-15^\circ\text{C}$, se agregaron 294.6 gramos de HOAc por goteo en 15 minutos, y 5.5 litros de una solución de NaHCO_3 1.0 M. El lote se mezcló a temperatura ambiente, y la capa acuosa se separó. La fase orgánica se lavó dos veces con 2 litros de una solución de NaCl al 20 %. La capa orgánica se secó con 100 gramos de MgSO_4 anhidro. El sólido se filtró, y se lavó con tolueno. La solución de tolueno combinada se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de tolueno se concentró a $55^\circ\text{C}/30$ mbar a sequedad, y se purgó con nitrógeno durante 2 horas. Se obtuvieron 622.1 gramos de un aceite amarillo. Este producto oleoso se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación. Rendimiento: 101.8 %. HPLC (210 nanómetros): 41.2 % 11.3 minutos, 49.6 % 12.5 minutos (probablemente tautomerización de ceto-enol), impurezas mayores: 2.3 % 7.6 minutos, 0.7 % 15.6 minutos. ^1H RMN (DMSO-d_6): consistente con la estructura molecular.

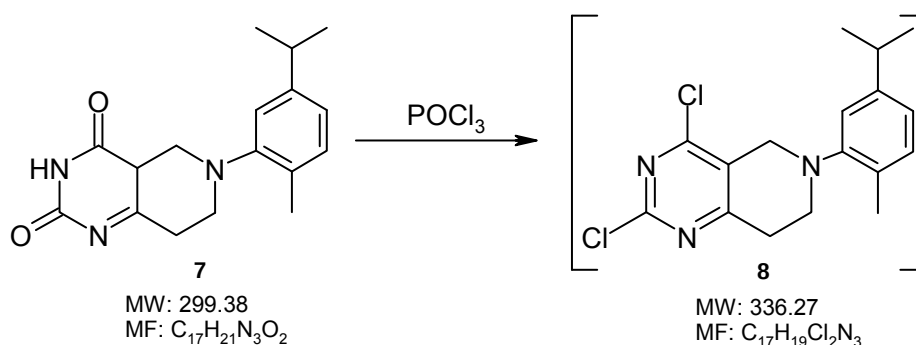
Paso [5] + 6 $\rightarrow$ 7



A una mezcla de 271.1 gramos de urea (6), y 622.1 gramos del ceto-éster (5) en 3.75 litros de EtOH (fresco), se le

agregaron 2.117 kilogramos de NaOEt al 21 % en EtOH en porciones a 15°C. El lote se agitó y se calentó hasta 80°C durante 20 horas bajo una agitación uniforme. El lote se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. El lote se enfrió a 12°C con un baño de hielo, y se agregaron 392.3 gramos de HOAc al lote lentamente a 12-16°C durante 20 minutos. El lote se concentró en porciones de 1.5 litros a 50°C/30 mbar hasta casi la sequedad. El residuo sólido se agitó en 6.0 litros de agua a temperatura ambiente durante 1 hora. La torta se filtró y se lavó con 1.0 litro de agua. La torta del filtro húmeda se agitó con 1.7 litros de *i*-POAc, y se calentó hasta el reflujo. Se agitó y se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. El lote se filtró, y la torta se lavó con 600 mililitros de *i*-POAc. La torta del filtro se secó a 60°C/30 mbar durante la noche para obtener 335.7 gramos del 7 como un polvo beige. Rendimiento: 52.2 %. HPLC (210 nanómetros): 95.5 % ¹H RMN (DMSO-d₆): consistente con la estructura molecular.

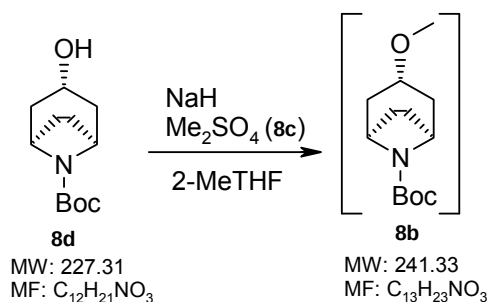
Paso 7 → [8]



Un matraz de fondo redondo de 5 litros, de 3 cuellos, equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador de reflujo, un manto de calentamiento, y una entrada de nitrógeno, se cargó a temperatura ambiente con 106 gramos (354 milimoles) del material de partida, uracilo, 7 y 1.0 litro de tolueno. La pasta acuosa color beige-amarillo se agitó a 23°C durante 10 minutos. En una porción, se agregaron 1.040 kilogramos (6.78 moles) de oxicloruro de fósforo. La mezcla se calentó a una temperatura interna de 105°C durante 30 minutos. Se mantuvo a esta temperatura durante 6 horas. La mezcla de reacción se convirtió a través del tiempo en una solución oscura transparente, lo cual es una indicación de que la reacción de cloración está completa. La HPLC no mostró más uracilo 7 restante. La solución se enfrió a 23°C y se mantuvo durante la noche.

El exceso de oxicloruro de fósforo se destiló al vacío, mientras que se mantenía la temperatura del lote por debajo de 45°C. El POCl₃ restante se removió azeotrópicamente mediante la adición de dos adiciones de 300 mililitros de tolueno. La mezcla de reacción se diluyó en 1.0 litro de tolueno. La solución oscura se enfrió a una temperatura interna de 15°C. La solución de tolueno se basificó con una solución acuosa de 200 gramos de carbonato de sodio en 1.5 litros de agua. Se aseguró que el pH final fuera de 9. La suspensión bronceada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 500 mililitros de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 400 mililitros de salmuera y 100 mililitros de agua. Las capas se separaron. La capa orgánica se concentró hasta obtener un peso constante de T: 156 gramos del 8 como un aceite oscuro en >100 % de rendimiento. HPLC, TLC y ¹H-RMN: consistentes con la estructura molecular.

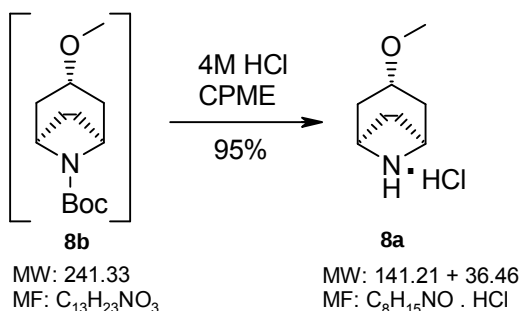
Paso 8d + 8c → [8b]



La N-BOC-Nortropina 8d (106.5 gramos) se agitó con 2-MeTHF (450 mililitros), a temperatura ambiente, para dar una pasta acuosa. Se enfrió a 12°C. Se agregó NaH (al 60 % en aceite mineral, 37.48 gramos) a esta temperatura, y se enjuagó con 2-MeTHF (50 mililitros). Se observaron algunas burbujas al principio, pero no fue muy exotérmica. Se agitó a 10°C durante 30 minutos para obtener una pasta acuosa. Se agregó (CH₃)₂SO₄ (106.4 gramos). Se enjuagó con 2-MeTHF (100 mililitros, total 600 mililitros), y se agregó a la mezcla de reacción para obtener una pasta acuosa. Se agregó H₂O (1 mililitro). Se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente (lentamente exotérmica, la

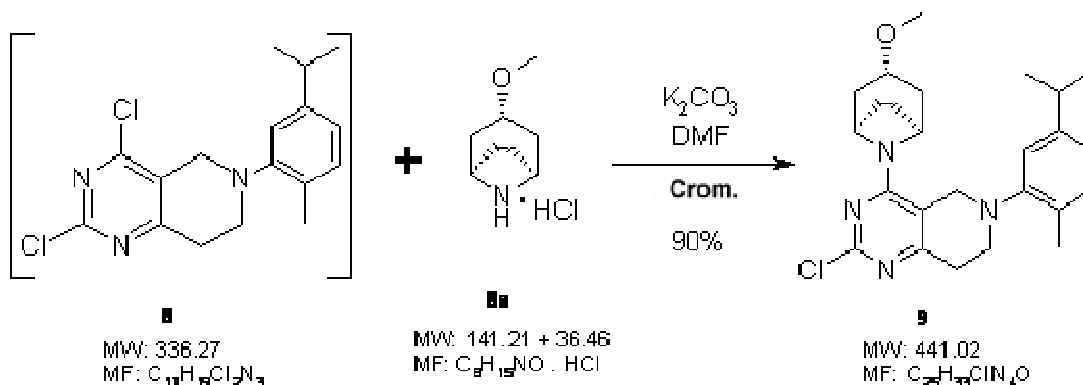
temperatura se elevó hasta aproximadamente 30°C, y entonces se enfrió). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 10°C. Se agregó H₂O (100 mililitros). Se agregó una solución acuosa de K₂CO₃ al 20 % (200 mililitros), para dar una solución bifásica (pH de 14). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se transfirió a un embudo de separación. Se enjuagó con el terbutil-metil-éter (TBME) (300 mililitros), y se agregó a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó y se desechó. La capa orgánica se extrajo con H₂O dos veces (300 mililitros cada una). La capa orgánica se concentró hasta la sequedad sobre un evaporador giratorio. Se agregó CPME (100 mililitros), y se concentró a sequedad sobre un evaporador giratorio para obtener el 8b como un residuo de aceite. Peso: 139.3 gramos. Se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación.

10 Paso [8b] → 8a



El 8b (139.3 gramos, a partir de 468.53 milimoles de BOC-nortropina) se transfirió a un matraz de fondo redondo (RBF) de 4 cuellos, de 2 litros. Se enjuagó con CPME (50 mililitros), y se agregó a la mezcla de reacción. Se enfrió hasta 5-10°C. Todavía era una solución. Se le agregó HCl 4M en CPME (340 mililitros) a esta temperatura. Se agitó y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche para obtener una pasta acuosa. Se agregaron heptanos (400 mililitros), para obtener una pasta acuosa blanca. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los sólidos se filtraron a través de un cojín de polipropileno, y se lavaron con heptanos (50 mililitros), bajo un flujo de N₂. El sólido se secó en el horno al vacío a 40°C durante el fin de semana para proporcionar un sólido blanco. Peso: 81.3 gramos (húmedo: 84.2 gramos), rendimiento: 97.6 % (a partir del 8d). La RMN (D₂O) confirmó la estructura.

Paso [8] + 8a → 9

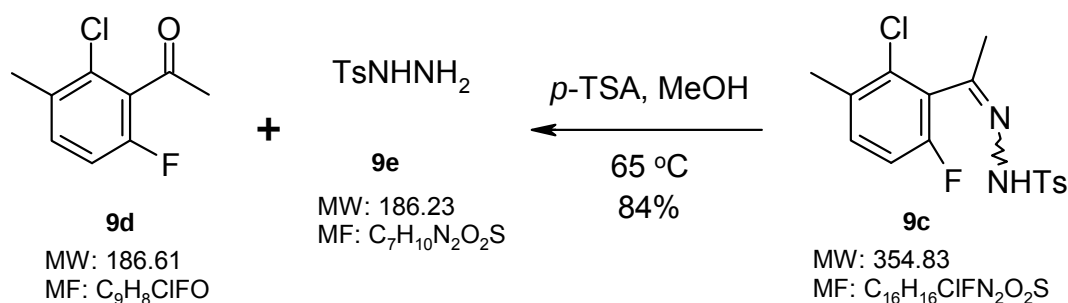


Un matraz de fondo redondo, de 3 litros, de 3 cuellos, equipado con un agitador mecánico, un termómetro, una entrada de nitrógeno y un embudo de adición, y un baño de enfriamiento, se cargó a 20°C, con 105 gramos (760 milimoles) de carbonato de potasio, 66 gramos (372 milimoles) de sal de HCl del 8a y 5 gramos (35 milimoles) de la forma de base libre del 8a, y 500 mililitros de N,N-dimetil-formamida. La suspensión se agitó mecánicamente a 20°C durante 10 minutos, y se enfrió a una temperatura interna por debajo de 5°C durante 30 minutos. Se agregó a la suspensión fría una solución de 112 gramos (333 milimoles) (que contenía el 18 % de tolueno) del dicloruro 8 en 300 mililitros de N,N-dimetil-formamida (DMF) durante 15 minutos, por medio de un embudo de adición. El embudo se enjuagó dos veces con 50 mililitros de N,N-dimetil-formamida. Se mantuvo a esta temperatura durante 10 horas. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura interna de 15°C. Se diluyó con 800 mililitros de acetato de etilo. Se diluyó con 1.02 litros de agua en porciones, mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de 22°C. Se agitó la solución color naranja con los precipitados a 20°C durante 30 minutos. Las capas se separaron. Se verificó el pH de la capa

acuosa y se aseguró que fuera de 10. La capa orgánica oscura se lavó con 750 mililitros de agua. Se lavó con 500 mililitros de una solución de ácido cítrico al 10 %. Se verificó el pH para que fuera de 2. Finalmente, se lavó la capa orgánica con 400 mililitros de salmuera. La capa orgánica se concentró a una temperatura del baño de 45°C hasta obtener un peso constante de T: 164 gramos del 9 como un aceite bronceado en >100 % de rendimiento, el cual se solidificó en un sólido amarillo ceroso después de reposar. La HPLC no indicó signos del solvente de N,N-dimetilformamida. La TLC mostró solamente una cantidad de traza del material de partida de dicloruro 8.

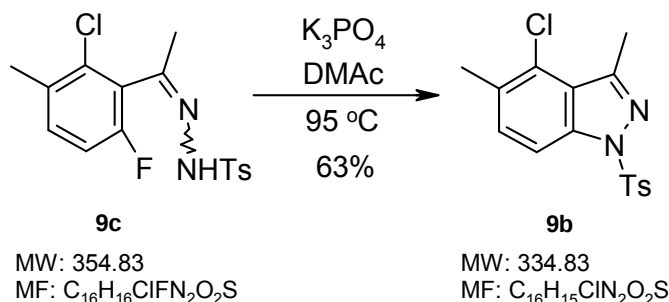
El producto crudo 9 se pasó a través de un cojín de gel de sílice para eliminar el aducto de des-isopropilo al 4 %. Simplemente se disolvieron 182 gramos del aducto de nortropina cruda 9 en 50 mililitros de dicloro-metano (DCM) y 200 mililitros de tolueno. Se cargó la solución sobre un lecho de 328 gramos de gel de sílice (malla de 60 a 230). [1.8 gramos de sílice para 1 gramo del producto crudo 9]. Se eluyó con el 100 % de tolueno. El producto deseado 9 se eluyó primero, dejando atrás a todos los demás, incluyendo el subproducto de des-isopropilo. Después de combinar las fracciones y de concentrar hasta obtener un peso constante, el rendimiento fue de 148 gramos de un aceite amarillo pálido, el cual se solidificó a través del tiempo en un sólido color amarillo brillante claro del 9. La pureza es de aproximadamente el 98 % mediante HPLC a 210 nanómetros.

Paso 9d + 9e → 9c



A un matraz de fondo redondo (RBF) de 4 cuellos, de 5 litros, se le cargaron el 9d (498.3 gramos), el 9e (621.6 gramos, 1.25 equivalentes), monohidrato de *p*-TSA (50.8 gramos, 0.1 equivalentes), y metanol (MeOH) (2.5 litros), para proporcionar una pasta acuosa blanca. Se agitó a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción hasta 65°C en 45 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante aproximadamente 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, para obtener una pasta acuosa blanca. La mezcla de reacción se enfrió además hasta 5°C, y se agitó durante 3 a 4 horas. Los sólidos se filtraron a través de un cojín de polipropileno, y se lavaron tres veces con metanol frío (333 mililitros). El sólido se secó en el horno al vacío a 50°C durante la noche, para proporcionar un sólido blanco. Peso: 824 gramos (húmedo: 873.6 gramos), rendimiento: 87 %. HPLC (mezcla de E/Z): 100 % (210 nanómetros), 99.61 % (254 nanómetros). La RMN (proporción de isómeros E/Z: aproximada-mente 4.6/1.0) y la LC-MS (M+1: 354.9, 356.7) confirmaron la estructura.

Paso 9c → 9b

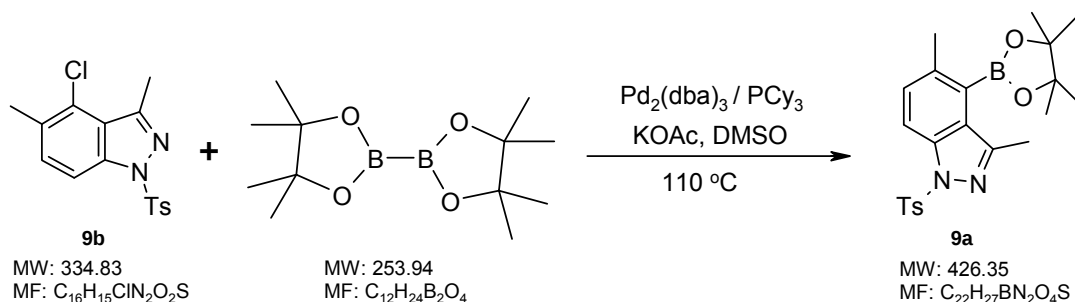


Un matraz de fondo redondo (RBF) de 4 cuellos, de 12 litros, se cargó con el 9c (819 gramos), K₃PO₄ (979.9 gramos, 2.0 equivalentes), y DMAc (3.28 litros), a temperatura ambiente, para proporcionar una pasta acuosa blanca. La mezcla de reacción se calentó hasta 95 + 3°C en 45 minutos. Se agitó a 95 + 3°C durante 10 horas. Se enfrió lentamente a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó H₂O (6.56 litros) en 1.5 horas, mientras que se mantenía la temperatura <35°C con un baño de hielo. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C, y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se filtraron a través de un cojín de polipropileno, y se lavaron con H₂O (4 litros). El sólido se secó en el horno al vacío a 50-60°C durante la noche hasta obtener 593 gramos. Se continuó secando a 50-60°C durante el fin de semana para proporcionar un sólido color café claro. Peso: 583.1 gramos (húmedo: 698.4 gramos), rendimiento: 75.4 %. HPLC: 97.0 % (254 nanómetros).

Un matraz de fondo redondo (RBF) de 4 cuellos, de 5 litros, se cargó con el 9b (402.0 gramos), y 2-propanol (4.02

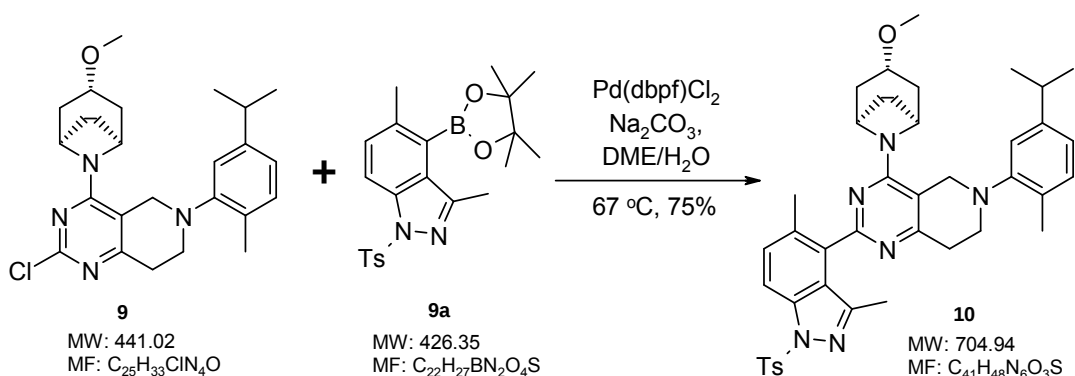
litros), para obtener una pasta acuosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se calentó hasta 82°C en 45 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 82°C durante 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió lentamente hasta 5°C, y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Los sólidos se filtraron a través de un cojín de polipropileno, y se lavaron con 2-propanol frío (1.35 litros). El sólido se secó en el horno al vacío a 50-60°C durante la noche, para proporcionar un sólido arenoso color cremoso. Peso: 339.9 gramos (húmedo: 341.7 gramos), rendimiento: 84.6 % (total 63.7 %). HPLC: 99.0 % (254 nanómetros). La RMN y la LC-MS (M+1: 334.9, 336.8) confirmaron la estructura.

Paso 9b → 9a



En un matraz de fondo redondo (RBF) de 4 cuellos, de 5 litros, purgado con nitrógeno, se agregaron 45.1 gramos de Pd₂(dba)₃, 66.4 gramos de PCy₃, y 1.0 litro de sulfóxido de dimetilo (DMSO) burbujeado con nitrógeno. Se agitó a temperatura ambiente mientras que se burbujeaba nitrógeno durante 60 minutos en un matraz de fondo redondo (RBF) de 4 cuellos, de 12 litros con nitrógeno durante 30 minutos, entonces se agregaron 660.2 gramos de tosil-indazol, 1,502 gramos de pinacol-diboro (3.0 equivalentes), 580.6 gramos de KOAc (3.0 equivalentes), y 5.5 litros de sulfóxido de dimetilo (DMSO). Se burbujeó nitrógeno a través del mismo, y se purgó el espacio hidrostático del lote durante 10 minutos; entonces se calentó hasta 70°C en 60 minutos, mientras que se mantenía el burbujeo de nitrógeno y la purga. A 70°C, se agregó toda la suspensión delgada preformada del catalizador/sulfóxido de dimetilo (DMSO) como se preparó anteriormente. Se calentó el lote a 110°C y se agitó a 110°C durante 15 horas mientras que se mantenía el burbujeo de nitrógeno y la purga. El lote se enfrió a temperatura ambiente, y se mantuvo durante el fin de semana. Se calentó el lote hasta 50°C para convertir el lote desde una suspensión espesa hasta una suspensión de flujo fluido; se transfirió todo el contenido a un matraz de fondo redondo (RBF) de 4 cuellos, de 22 litros, con 5,500 mililitros de 2-MeTHF, 5,000 mililitros de agua, y 160 gramos de Celite. Se agitó el lote a 40-50°C durante 30 minutos. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se retro-extrajo con 1.0 litro de 2-MeTHF y 1.5 litros de agua. La capa orgánica combinada se filtró, y la capa acuosa que contenía Celite, se lavó con 2,000 mililitros de 2-MeTHF a través de un cojín de Celite. La capa orgánica se separó. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se lavó con 3.0 litros de una solución de NaCl al 20 %, y 4.0 litros de una solución de NaCl al 6 %. La capa orgánica se dividió en 3 partes, y se concentró cada una a 40°C/30 mbar hasta casi la sequedad. A cada una se le agregaron 600 mililitros de heptano, y se cada una se concentró a 40°C/30 mbar hasta casi la sequedad. A cada una se le agregaron 600 mililitros de heptano. Se agitaron a 45°C para hacer una suspensión de flujo libre. Se combinaron en un matraz de fondo redondo (RBF) de 12 litros, y se agregaron 5.3 litros más de heptano. Se agitaron 45°C durante 2 horas, se enfriaron a temperatura ambiente, y se agitaron durante la noche. El lote se filtró, y la torta se lavó con 2.0 litros de heptano. La torta húmeda se secó a 55°C/30 mbar durante la noche. Se obtuvieron 596.8 gramos de un sólido color rosado claro. Rendimiento: 71.0 %. Pureza en HPLC (254 nanómetros): 98.2 %. LC-MS: ES+ 426.9. RMN (CDCl₃): consistente con la estructura molecular.

Paso 9 + 9a → 10

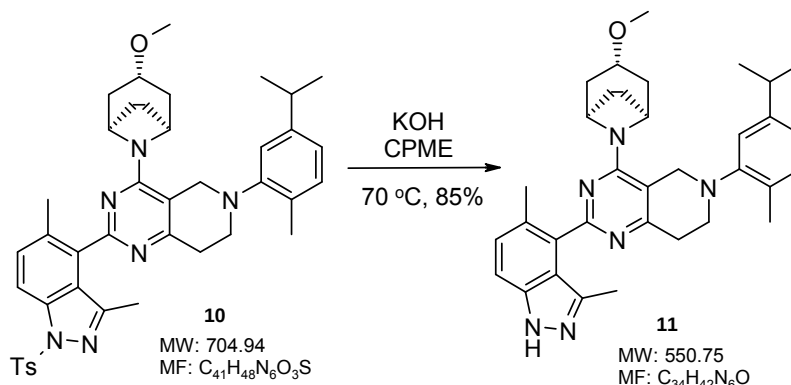


Un matraz de fondo redondo de 2 litros, de 3 cuellos, equipado con un agitador mecánico, un condensador de

reflujo, un manto de calentamiento, un termómetro, y una entrada de nitrógeno, se cargó a 20°C, con 40 gramos (90.7 milimoles) de aducto de nortropina, 9, 46.3 gramos (108.6 milimoles) del boronato de indazol, 9a y 600 mililitros de dimetoxi-etano, para dar una solución color café claro transparente. Se agitó vigorosamente a 20°C durante 10 minutos para asegurar visualmente que se hubieran disuelto todos los pedazos de sólidos. Se agregó una solución acuosa de 30 gramos (283 milimoles) de carbonato de sodio en 330 mililitros de agua. Se agregaron 2.0 gramos (3.07 milimoles) del catalizador de Pd (3.4 % molar), y se enjuagó con 50 mililitros de dimetoxi-etano. La mezcla de tipo solución se calentó a una temperatura interna de 67°C rápidamente en menos de 15 minutos. Se agitó y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, una pasta acuosa bronceada, se filtró a través de un embudo Buchner bajo un vacío de aspiradora sobre un cojín de polipropileno. La torta del filtro se lavó dos veces con 100 mililitros de metil-terbutil-éter (MTBE), dos veces con 100 mililitros de agua, y una vez con 50 mililitros de dimetoxi-etano. La torta del filtro se secó a una temperatura del horno de 48°C bajo un vacío de aspiradora con una ligera purga de nitrógeno durante 20 horas, para obtener T: 61 gramos del producto de Suzuki crudo deseado 10 en aproximadamente un 95 % de rendimiento.

Se disolvieron 161 gramos del producto de Suzuki crudo en 650 mililitros de dicloro-metano (DCM). La solución color amarillo pálido transparente se lavó con 160 mililitros de agua y 276 gramos de salmuera. Se pasó la solución orgánica a través de un cojín corto de 228 gramos de gel de sílice (malla 60 a 230). Se eluyó con el 100 % de dicloro-metano (DCM), seguido por el 30 % de acetato de etilo / dicloro-metano (DCM). Las fracciones se combinaron y se concentraron. El dicloro-metano (DCM) residual de atrapó con 400 mililitros de metil-terbutil-éter (MTBE), para obtener 360 gramos de una torta húmeda. La torta húmeda del 10 se agitó mecánicamente en 1.4 litros de metil-terbutil-éter (MTBE), a una temperatura interna de 45°C. La pasta acuosa se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se filtró bajo un vacío de aspiradora sobre un embudo Buchner encima de un cojín de polipropileno. La torta filtrada se lavó con metil-terbutil-éter y se secó al aire a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos se secaron entonces a una temperatura del horno de 48°C bajo un vacío de aspiradora, con una ligera purga de nitrógeno durante 18 horas, para proporcionar: 135 gramos del producto de Suzuki purificado, 10 en una recuperación de aproximadamente el 84 %. La pureza fue >99 % de acuerdo con la HPLC a 210 nanómetros. La estructura fue consistente de acuerdo con la ¹H-RMN y la LC/MS (MH⁺ = 705).

Paso 10 → 11



Un matraz de fondo redondo, de 3 litros, de 3 cuellos, equipado con un agitador mecánico, un manto de calentamiento, un condensador de reflujo, y una entrada de nitrógeno, se cargó a 20°C, con 100 gramos (142 milimoles) del 10, 20 gramos (357 milimoles) de hidróxido de potasio pulverizado, y 1 litro de ciclopentil-metil-éter. La pasta acuosa se agitó mecánicamente a 20°C durante 10 minutos. Se calentó gradualmente a una temperatura interna de 68°C. Se agitó y se mantuvo a esta temperatura durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C. Se agitó durante la noche. Se agregaron 500 mililitros de agua, 500 mililitros de ciclopentil-metil-éter, y 500 mililitros de salmuera. Las capas se separaron. La capa orgánica se diluyó con 500 mililitros de acetato de isopropilo. La capa orgánica se lavó con 700 mililitros de agua. Las capas se separaron. La capa orgánica se pasó a través de un embudo de vidrio sinterizado grueso bajo un vacío de aspiradora sobre un papel filtro de fibra de vidrio. La capa orgánica se concentró a una temperatura del baño de 40°C hasta alcanzar un peso constante para obtener T: 221 gramos del 11 crudo como un aceite gomoso.

El producto crudo del 11, la forma de base libre de la sustancia de fármaco, LKP581, se tendrá que solidificar. Inicialmente, los sólidos del 11 se pueden obtener raspándolos a partir de heptano. Sin embargo, tanto como el 2 % de retención de solvente, basándose en la ¹H-RMN hicieron que este proceso fuera inaceptable. Después de muchos esfuerzos de desarrollo del proceso y de entradas a partir del grupo de cristalización, se ideó una condición factible, permitiendo el suministro del lote CSP de LKP581 como un sólido, con el nivel de pureza y rendimiento correctos. Por consiguiente, cumplió con AUDD. Simplemente, se disuelve el aceite crudo del 11 en metanol (MeOH). Se agrega cuidadosamente a agua. Se filtra y se seca.

Ejemplo 80

Solvato de metil-terbutil-éter (MTBE) del Ejemplo 19-F

A 100 miligramos de la forma libre amorfa del Ejemplo 19-F, se les agregaron 100 microlitros de metil-terbutil-éter (MTBE). Después de la agitación, se formó una solución transparente. La solución se agitó a -20°C, y después de aproximadamente 60 minutos, se formó un precipitado. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y se secó a 40°C al vacío durante 72 horas.

La forma sólida es cristalina de acuerdo con la difracción en polvo de rayos-X (XRPD), con un punto de fusión de 102.8°C y una pérdida de peso concurrente del 4.9 %. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 1. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) se muestran en la Figura 2.

Picos de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo 19-F a partir de metil-terbutil-éter (MTBE)

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
3.433	25.74	29.9
6.369	13.88	40.3
7.058	12.52	50.3
9.306	9.50	49.6
10.522	8.41	42.5
11.908	7.43	54.2
12.511	7.08	36.7
13.434	6.59	69.3
15.527	5.71	54.8
16.385	5.41	60.6
17.39	5.10	100
18.883	4.70	78.1
20.285	4.38	52.9
22.351	3.98	34.1
23.297	3.82	38.5

Ejemplo 81

Solvato de Me-THF del Ejemplo 19-F

A 100 miligramos de la forma libre amorfa, se les agregaron 100 microlitros (o 200 microlitros) de Me-THF. Después de la agitación, se formó una solución transparente. La solución se agitó a -20°C, y después de aproximadamente 2 horas, se formó un precipitado. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y se secó a 40°C al vacío durante 72 horas.

Se encontró que el material recolectado y analizado sin secar tenía un patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) diferente de aquél del material seco, sugiriendo una conversión de formas cristalinas. La conversión podría ser seguida por difracción en polvo de rayos-X (XRPD) durante aproximadamente 30 minutos bajo condiciones ambientales.

La forma sólida es cristalina de acuerdo con la difracción en polvo de rayos-X (XRPD), con un punto de fusión de 126.8°C y una pérdida de peso concurrente del 1.5 %. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 3 y en la Figura 5. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) se muestran en la Figura 4.

Picos de difracción en polvo de rayos-X del precipitado inicial del Ejemplo 19-F a partir de Me-THF

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2θ	Å	%
4.394	20.11	93.1
6.959	12.70	41.8
8.629	10.24	38.1
11.31	7.82	30.8
13.387	6.61	40.3
16.778	5.28	100
17.287	5.12	75.3
17.865	4.96	73.2
18.849	4.70	63.7
19.452	4.56	56.4
22.353	3.97	44.6
22.83	3.89	38
26.312	3.38	26.2

Picos de difracción en polvo de rayos-X del material seco del Ejemplo 19-F a partir de Me-THF

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
5.148	17.16	100
7.37	11.99	40.2
9.908	8.92	29.1
10.807	8.18	20
11.489	7.70	24
13.904	6.36	17.9
14.434	6.13	18.3
15.273	5.80	19.7
15.879	5.58	28.6
17.164	5.16	56.6
19.318	4.59	21.4

Ejemplo 82

Solvato de tolueno del Ejemplo 19-F

- 5 A 100 miligramos de la forma libre amorfa, se les agregaron 150 microlitros de tolueno. Después de la agitación, se formó una solución transparente. La solución se agitó a -20°C y después de aproximadamente 12 horas, se formó un precipitado. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y se secó a 40°C al vacío durante 72 horas.

10 La forma sólida es cristalina de acuerdo con la difracción en polvo de rayos-X (XRPD), con un punto de fusión de 117.4°C, y una pérdida de peso concurrente del 3.2 %. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 6. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) se muestran en la Figura 7.

Picos de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo 19-F a partir de tolueno

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
5.134	17.21	35.9
7.431	11.90	35.9
9.97	8.87	35.8
10.975	8.06	37.2
11.562	7.65	33.4
12.209	7.25	26.4
13.632	6.50	28.8
14.448	6.13	46.1
15.032	5.89	32.5
15.865	5.59	37.3
16.974	5.22	100
17.28	5.13	68.2
18.829	4.71	65.6
22.402	3.97	25
23.165	3.84	29.4

Ejemplo 83

Solvato de EtOAc del Ejemplo 19-F

A 100 miligramos de la forma libre amorfa, se les agregaron 150 microlitros de EtOAc. Después de la agitación, se

formó una solución transparente. La solución se agitó a -20°C, y después de aproximadamente 4 horas, se formó un precipitado. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y se secó a 40°C al vacío durante 72 horas.

- 5 La forma sólida es cristalina de acuerdo con la difracción en polvo de rayos-X (XRPD), con un punto de fusión de 117.4°C, y una pérdida de peso concurrente del 3.2 %. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 8. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) se muestran en la Figura 9.

Picos de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo 19-F a partir de EtOAc

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2θ	Å	%
5.188	17.03	64.2
7.43	11.90	70.2
9.171	9.64	18.7
10.048	8.80	42.2
11.07	7.99	61.8
11.555	7.66	66
12.318	7.19	27.1
13.778	6.43	33.8
14.49	6.11	52.1
15.972	5.55	37.9
17.394	5.10	100
19.025	4.66	68.4
23.283	3.82	38.3

Ejemplo 84

- 10 Forma de Clorhidrato A del Ejemplo 19-F

- 15 La forma de clorhidrato A del Ejemplo 19-F se preparó en una escala de 100 miligramos. Al material de la base libre del Ejemplo 19-F, se le agregó una solución de HCl 0.1N en IPA en una proporción de 1:1.1 molar, creando un ligero exceso de HCl. Después de la adición del ácido, la solución se hizo transparente después de <1 minuto de agitación. La solución se protegió de la luz y se dejó agitando a temperatura ambiente. Se observó opacidad después de unas cuantas horas, pero la mezcla de reacción se dejó agitando durante 48 horas. El material se recolectó mediante filtración al vacío, se enjuagó con IPA, y se secó extrayendo el aire a través de la muestra en una instalación de filtración al vacío durante 1 hora. El rendimiento fue de aproximadamente el 85 %.

5 Mediante análisis elemental y Karl-Fisher, se determinó que el clorhidrato del Ejemplo 19-F era una sal de monoclóruo sin un hidrato estequiométrico. Era cristalina y experimentó una pérdida de agua a 127°C (endoterma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) amplia), seguida por una fusión a 190°C. Se observó una pérdida de masa de una forma por pasos mediante el análisis termogravimétrico (TGA): 5.4 % en peso a 138°C, y un 2.8 % en peso adicional a 186°C. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 11. El análisis termogravimétrico (TGA) se muestra en la Figura 12. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) no hermética se muestra en la Figura 13. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) hermética se muestra en la Figura 14.

Picos de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la Forma de Clorhidrato A del Ejemplo 19-F

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
4.666	18.94	28.9
6.928	12.76	32.5
7.63	11.59	100
9.394	9.41	55.6
10.875	8.14	21.1
12.252	7.22	21.7
14.263	6.21	26.2
15.378	5.76	41
17.227	5.15	31.1
18.146	4.89	54.6
19.187	4.63	52.4
26.521	3.36	29.8

10 Ejemplo 85

Forma de Clorhidrato B del Ejemplo 19-F

15 La forma de clorhidrato B del Ejemplo 19-F estuvo en una escala de 500 miligramos. Su síntesis fue similar a aquella de la Forma A, excepto que se empleó tiempo de secado adicional. Al material de la base libre del Ejemplo 19-F, se le agregó una solución de HCl 0.1N en IPA se agregó en una proporción molar de 1:1.1, creando un ligero exceso de HCl. Después de la adición del ácido, la solución se hizo transparente después de <1 minuto de agitación. La

solución se protegió de la luz y se dejó agitando a temperatura ambiente. Se observó opacidad después de unas cuantas horas, pero la mezcla de reacción se dejó agitando durante 48 horas. El material se recolectó mediante filtración al vacío, se enjuagó con IPA, se secó mediante la extracción de aire a través de la muestra en una instalación de filtración al vacío durante 1 hora, y entonces se puso en un horno al vacío (40°C) durante 72 horas. Después de este período, resultó la forma B. El rendimiento fue de aproximadamente el 85 %.

Se prepararon suspensiones acuosas de la Forma de Clorhidrato A del Ejemplo 19-F y de la Forma de Clorhidrato B del Ejemplo 19-F. La forma A se hizo amorfa en 24 horas; la Forma B pareció conservar una pequeña cantidad de la cristalinidad de la Forma B, pero llegó a ser significativamente amorfa.

Mediante cromatografía de iones, se determinó que la Forma de Clorhidrato B del Ejemplo 19-F era una sal de monoclóruo. Fue cristalina y experimentó una pérdida de agua a 127°C (endotermia de DSC amplia), seguida por una fusión a 199°C. A 167°C, se perdió el 5.5 % en peso de acuerdo con el análisis termogravimétrico (TGA). La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 15. El análisis termogravimétrico (TGA) se muestra en la Figura 16. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) no hermética se muestra en la Figura 17.

Picos de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la Forma de Clorhidrato B del Ejemplo 19-F

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2θ	Å	%
4.916	17.98	27.1
7.407	11.94	44.1
8.041	11.00	85
8.368	10.57	100
9.681	9.14	41.3
9.983	8.86	39.7
13.252	6.68	30.2
15.006	5.90	45
15.554	5.70	39.2
19.271	4.61	47.2
20.137	4.41	35.4

Ejemplo 86

Forma de Fosfato A del Ejemplo 19-F

La forma de fosfato A del Ejemplo 19-F se produjo en una escala de 25 miligramos. La base libre del Ejemplo 19-F se disolvió en acetona a 42 miligramos/mililitro. En seguida se agregó una solución de ácido fosfórico 0.1M en acetona en una proporción molar de 1:1.5, generando un exceso de ácido. La concentración de la solución de la base libre, por consiguiente, fue de 19.6 miligramos/ mililitro. Se observó alguna nebulosidad inmediata. La solución se dejó agitando durante 48 horas a temperatura ambiente, proporcionando una suspensión opaca. El material se

recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con acetona, y se secó en un horno al vacío (40°C) durante 24 horas.

La forma de fosfato A del Ejemplo 19-F es cristalina y se funde a 128°C. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 18. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) hermética se muestra en la Figura 19.

Picos de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la Forma de Fosfato A del Ejemplo 19-F

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
4.73	18.68	100
7.956	11.11	12
9.584	9.23	19
10.644	8.31	15.1
13.588	6.52	13.1
14.548	6.09	15.5
16.287	5.44	25.9
17.266	5.14	21.1
11.835	7.48	14
18.948	4.68	19.1

5

Ejemplo 87

Forma de Fosfato B del Ejemplo 19-F

La forma de fosfato del Ejemplo 19-F se produjo en una escala de 25 miligramos. El material de la base libre del Ejemplo 19-F se disolvió en acetona a 9.2 miligramos/mililitro. En seguida, se agregó una solución de ácido fosfórico 0.1M en acetona en una proporción molar de 1:1.4, generando un exceso de ácido. La concentración de la solución de la base libre, por consiguiente, fue de 7.45 mili-gramos/mililitro. La solución fue transparente después de la adición del ácido fosfórico. La solución se dejó agitando durante 72 horas a temperatura ambiente, proporcionando una suspensión opaca. El material se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con acetona, y se secó extrayendo el aire a través de un aparato de filtración al vacío durante aproximadamente 30 minutos.

Mediante cromatografía de iones, se determinó que la forma de fosfato B del Ejemplo 19-F era una sal de monofosfato. Fue cristalina y tenía varias endotermias, como se determinó mediante calorimetría de exploración diferencial (DSC) hermética: 119°C, 131°C y 164°C. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 20. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) hermética se muestra en la Figura 21.

Picos de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la Forma de Fosfato B del Ejemplo 19-F

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
4.428	19.95	100
5.873	15.05	16.4
7.086	12.47	20.8
7.993	11.06	57.6
10.188	8.68	23.1
11.865	7.46	25.8
13.382	6.62	54.8
14.434	6.14	29.6
16.946	5.23	32.1
18.742	4.73	58.7
20.709	4.29	29.3
21.718	4.09	29.1
22.728	3.91	38.7

Ejemplo 88

Forma de Fosfato C del Ejemplo 19-F

- 5 Después de 2 ciclos de DVS con el 0 hasta el 85 % de humedad relativa (RH), se encontró que la forma de fosfato B del Ejemplo 19-F se convertía en la forma de fosfato C del Ejemplo 19-F.

- 10 Mediante el análisis elemental y Karl-Fisher, se determinó que la forma C del Ejemplo 19-F era una sal de monofosfato con un dihidrato estequiométrico. Fue cristalina y experimentó una pérdida de agua a 70°C (endoterma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) amplia), seguida por una fusión a 165°C. A 119°C, se perdió el 1.2 % en peso de acuerdo con el análisis termogravimétrico (TGA). La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 22. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) no hermética se muestra en la Figura 23. El análisis termogravimétrico (TGA) se muestra en la Figura 24.

Picos de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la Forma de Fosfato C del Ejemplo 19-F

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
4.50	19.65	100
7.93	11.15	11.6
8.65	10.22	13.9
10.63	8.32	10.3
12.00	7.38	15.8
13.85	6.39	21.9
15.35	5.77	14
16.06	5.52	15.4
17.65	5.03	18
18.82	4.72	18.7

Ejemplo 89.

Solubilidad del Ejemplo 19-F, de la Forma de Clorhidrato A del Ejemplo 19-F, y de la Forma de Fosfato C del Ejemplo 19-F

5

	Solubilidad en Equilibrio a las 24hr (mg/mL) [pH]		
	Ejemplo 19-F	Ejemplo 19-F Forma de Clorhidrato A	Ejemplo 19-F Forma de Fosfato C
Forma Física	Amorfa	Cristalina	Cristalina
pH 1	< 0.0005 [1.32]	0.14 [1.41]	0.83 [1.22]
pH 4.5	< 0.0005 [4.28]	<0.001 [4.54]	0.006 [3.70]
pH 6.8	< 0.0005 [6.62]	<0.001 [6.86]	0.001 [5.83]
SGF	< 0.0005 [1.3]	0.13 [2.20]	0.55 [1.84]

	Solubilidad en Equilibrio a las 24hr (mg/mL) [pH]		
	Ejemplo 19-F	Ejemplo 19-F Forma de Clorhidrato A	Ejemplo 19-F Forma de Fosfato C
SIF	*	<0.001 [6.60]	0.001 [6.56]
FeSSIF pH 5.5	< 0.0005 [7]	1.01 [5.78]	0.65 [5.22]
FaSSIF pH 6.5	< 0.0005 [6.47]	0.01 [6.58]	0.02 [6.09]
Agua	< 0.0005 [6.09]	<0.001 [4.68]	0.04 [3.33]
Capmul MCM	>26.5	24.97	4.21
Glicérido de aceite de maíz	>26.1	23.08	13.14
20% HPβCD	0.003	0.03	0.77
PG	3.426	13.89	15.48
PEG300	8.260	10.19	13.89
50% PEG300	0.016	8.01	5.23
10% Solutol	0.078	7.77	8.96
10% Cremophor	*	5.14	8.76
1% Tween80	0.006	0.52	0.71
1% SLS	0.005	0.48	0.53
MEPC5	*	16.45	22.07
MEPC4	*	11.57	25.96
* Datos no disponibles			

Ejemplo 90

Datos clave *in vivo* que demuestran el desempeño biofarmacéutico avanzado

- 5 La forma de clorhidrato B del Ejemplo 19-F (30 y 100 mpk), y la forma de fosfato C del Ejemplo 19-F (100 mpk) se dosificaron en una formulación en suspensión (Tween80 al 0.1 % / MC al 0.5 %) a 100 mpk en ratas Sprague Dawley. A 30 mpk, la sal de HCl tiene niveles de exposición en plasma similares a aquellos observados después de una dosis de microemulsión. La exposición a 100 mpk fue más baja a partir de las formas de sales comparándose con la microemulsión. La exposición en plasma después de una dosis de 300 mpk de la sal de HCl es aproximadamente la misma que después de la dosis de 100 mpk. Los datos de este experimento se resumen en la Figura 25.
- 10 El tamaño de las partículas en suspensión de la forma de clorhidrato B del Ejemplo 19-F en d(0.5) y d(0.9) fue de 4.3 micras y de 13.8 micras, respectivamente. El tamaño de las partículas en suspensión de la forma de fosfato C del Ejemplo 19-F en d(0.5) y d(0.9) fue de 8.5 micras y de 37.0 micras, respectivamente. Después de 24 horas, los sólidos en suspensión llegaron a hacerse en su mayor parte amorfos.

Ejemplo 91

- 15 Solvato del Ejemplo 55-G

20 A 100 miligramos de la base libre del Ejemplo 55-G, se les agregaron 1,000 microlitros de EtOAc al 10 % en heptano. Después de la agitación, se formó una suspensión fina. La suspensión se calentó a 50°C a 1°C/minuto, y se mantuvo durante 30 minutos, en cuyo punto, se enfrió a 0.5°C/minuto hasta 5°C, en donde se mantuvo durante 30 minutos. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con 1,000 microlitros de heptano frío, y se secó a 40°C al vacío durante 72 horas.

Esta forma es cristalina de acuerdo con la difracción en polvo de rayos-X (XRPD) con un punto de fusión de 134.8°C y una pérdida de peso concurrente del 4.3 %. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 26. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) se muestran en la Figura 27.

Picos de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo 55-G a partir de EtOAc al 10 % en heptano

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2θ	Å	%
6.805	12.99	13.7
7.752	11.41	18.4
8.75	10.11	17.7
10.211	8.66	19.6
10.909	8.11	14
11.635	7.61	24.6
12.485	7.09	26.9
12.972	6.82	18.6

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
14.159	6.26	79.2
14.831	5.97	29.2
15.714	5.64	21.8
16.227	5.46	45.3
17.249	5.14	100
17.899	4.96	35
18.411	4.82	35.4
19.351	4.59	28.1
20.094	4.42	31.3
22.443	3.96	21.7
23.089	3.85	49.9
23.813	3.74	30.7
24.303	3.66	22.8
25.326	3.52	25.9
25.809	3.45	30.2
27.193	3.28	24.3
27.973	3.19	25.3
28.863	3.09	20

Ejemplo 92

Tri-hidrato del Ejemplo 55-G

A 600 miligramos de la base libre del Ejemplo 55-G, se les agregaron 7,500 microlitros de metanol al 50 % en agua. Después de la agitación, se formó una suspensión fina, la cual fue de una naturaleza amorfa. La suspensión se calentó a 50°C a 1°C/minuto, y se mantuvo durante 30 minutos, en cuyo punto, se enfrió a 0.5°C/minuto hasta 5°C, en donde se mantuvo durante 30 minutos. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y entonces se secó a 40°C al vacío durante 72 horas. El rendimiento fue de aproximadamente el 92 %

Esta forma es cristalina de acuerdo con la difracción en polvo de rayos-X (XRPD) con un punto de fusión de 123.7°C, y una pérdida de peso, después del calentamiento, del 6.6 %. El contenido de agua es del 7.5 % de acuerdo con Karl Fischer. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 28. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) se muestran en la Figura 29. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) de bandeja sellada se muestra en la Figura 30.

Picos de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 55-G a partir de metanol al 50 % en agua

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
6.602	13.39	17.9
8.161	10.83	100
9.746	9.08	19.2
12.689	6.98	62.2
13.109	6.75	39.9
13.91	6.37	20.2
14.544	6.09	29.1
16.441	5.39	20.9
16.999	5.22	27.9
17.517	5.06	22.9
19.318	4.59	29.4
21.222	4.19	34.3
22.71	3.92	37.8

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
23.065	3.86	29.5
24.253	3.67	23.4
25.351	3.51	31.9
27.787	3.21	30.8

Ejemplo 93

Sulfato del Ejemplo 55-G

5 A 100 miligramos de la base libre del Ejemplo 55-G, se les agregaron 1 equivalente molar de ácido sulfúrico y 1,000 microlitros de acetona. Después de la agitación, se formó una solución transparente. Esta solución se calentó a 50°C a 1°C/minuto, y se mantuvo durante 30 minutos, en cuyo punto, se enfrió a 0.5°C/minuto hasta 5°C, en donde se mantuvo durante 30 minutos. El sólido resultante se recolectó mediante filtración fría, y entonces se secó a 40°C al vacío durante 72 horas.

10 Esta forma es el hemisulfato débilmente cristalino con un punto de fusión de 131.4°C, y una pérdida de peso concurrente del 1.8 % hasta 200°C. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 31. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) se muestran en la Figura 32.

Picos de difracción en polvo de rayos-X del sulfato del Ejemplo 55-G

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
5.227	16.91	100
6.198	14.26	29.4
8.648	10.23	42.1
10.047	8.80	82.2
11.452	7.73	42.6
12.769	6.93	63.4

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
14.551	6.09	68.4
16.203	5.47	63.1
17.059	5.20	56.1
17.827	4.98	56.1
19.214	4.62	55.9
19.952	4.45	55.1

Ejemplo 94

Tosilato del Ejemplo 55-G

5 A 600 miligramos de la base libre del Ejemplo 55-G, se les agregaron 1 equivalente molar de hidrato de ácido p-toluen-sulfónico y 7,500 microlitros de acetona. Después de la agitación, se formó una solución transparente. Esta solución se calentó a 50°C a 1°C/minuto, y se mantuvo durante 30 minutos, en cuyo punto, se enfrió a 0.5°C/minuto hasta 5°C, en donde se mantuvo durante 30 minutos. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y entonces se secó a 40°C al vacío durante 72 horas. El rendimiento fue de aproximadamente el 75 %.

10 Esta forma es la sal de tosilato débilmente cristalina, 1:1, con un punto de fusión de 143.8°C, y una pérdida de peso concurrente del 1.2 % hasta 200°C. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 33. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) se muestran en la Figura 34.

Picos de difracción en polvo de rayos-X del tosilato del Ejemplo 55-G

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
4.157	21.25	64.4
6.405	13.80	47.6
8.264	10.70	51.4
9.769	9.05	47.3

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
12.366	7.16	57.6
13.724	6.45	72.2
14.639	6.05	87.5
16.026	5.53	77.1
18.069	4.91	100
18.889	4.70	82.4

Ejemplo 95

Besilato del Ejemplo 55-G

5 A 100 miligramos de la base libre del Ejemplo 55-G, se les agregaron 1 equivalente molar del ácido bencen-sulfónico y 1,000 microlitros de acetona. Después de la agitación, se formó una solución transparente. Esta solución se calentó a 50°C a 1°C/minuto, y se mantuvo durante 30 minutos, en cuyo punto, se enfrió a 0.5°C/minuto hasta 5°C, en donde se mantuvo durante 30 minutos. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y se secó a 40°C al vacío durante 72 horas.

10 Esta forma fue cristalina, 1:1 de sal de besilato en solvato de acetona con un punto de fusión de 155.7°C. Hubo una endotermia de temperatura más baja a 85.9°C, con a pérdida de peso concurrente del 5.4 %, que probablemente corresponde a una pérdida de acetona. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 35. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) se muestran en la Figura 36.

Picos de difracción en polvo de rayos-X del besilato del Ejemplo 55-G

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
6.799	13.00	22.1
7.624	11.60	14.9
8.215	10.76	26
9.196	9.62	40.7

ES 2 637 167 T3

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
10.674	8.29	22.8
11.177	7.92	11.3
11.715	7.55	11.3
13.324	6.65	28.5
13.71	6.46	100
14.352	6.17	24.9
14.912	5.94	49.6
15.358	5.77	35
16.169	5.48	54.2
16.706	5.31	21.8
17.16	5.17	27.6
17.465	5.08	52.4
17.737	5.00	33.1
18.952	4.68	14
19.915	4.46	46.3
21.568	4.12	17.1
22.119	4.02	69

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
22.422	3.97	35.4
23.656	3.76	18
24.45	3.64	76.1
25.535	3.49	17.3
27.668	3.22	19.9
28.393	3.14	32.3
29.209	3.06	18.5
29.832	2.99	18.1
30.595	2.92	18.5
33.143	2.70	17.7

Ejemplo 96

Solvato de MTBE del Ejemplo 55-G

5 A 100 miligramos de la base libre del Ejemplo 55-G, se les agregaron 1,000 microlitros de metil-terbutil-éter (MTBE) al 10 % en heptano (o también se puede utilizar metil-terbutil-éter (MTBE) puro). Después de la agitación, se formó una suspensión fina. La suspensión se calentó a 50°C a 1°C/minuto, y se mantuvo durante 30 minutos, en cuyo punto, se enfrió a 0.5°C/minuto hasta 5°C, en donde se mantuvo durante 30 minutos. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y se secó a 40°C al vacío durante 72 horas.

10 Esta forma fue cristalina con un punto de fusión de 134.2°C, con una pérdida de peso concurrente del 6.9 % correspondiente a una pérdida de metil-terbutil-éter (MTBE). La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se muestra en la Figura 37. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) se muestran en la Figura 38.

Picos de difracción en polvo de rayos-X del solvato de metil-terbutil-éter (MTBE) del Ejemplo 55-G

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
--------	---------	---------------------

ES 2 637 167 T3

2θ	Å	%
4.074	21.69	13.9
6.728	13.14	22.3
7.659	11.54	36.3
8.627	10.25	26.8
10.148	8.72	27
10.853	8.15	19.4
11.418	7.75	39.3
12.313	7.19	31.9
12.889	6.87	27.3
14.043	6.31	88.8
14.684	6.03	27.6
15.969	5.55	61.2
16.689	5.31	50.7
17.149	5.17	100
17.842	4.97	39.2
18.338	4.84	43.1
19.119	4.64	33.9
19.752	4.49	32
23.113	3.85	37.6
24.397	3.65	22.2
25.187	3.54	22

Ángulo	Valor d	Intensidad relativa
2 θ	Å	%
25.794	3.45	24.9
27.159	3.28	20.3

Ejemplo 97

Propiedades de absorción de humedad de diferentes formas cristalinas del Ejemplo 55-G comparándose con la forma libre amorfa

	Amorfa	Dihidrato	Sulfato	Tosilato	Besilato (solvato de acetona)	Hidrato
DVS % Ganancia de peso						
40% RH	1.9	-1	3.5	2.2	-3.5	7.1
90% RH	3.3	-0.2*	9	5.3	-2*	9.3

5

Solubilidad de diferentes formas cristalinas del Ejemplo 55-G comparándose con la forma libre amorfa

mg/mL (pH)	Amorfa	Dihidrato	Tosilato	Besilato (solvato de acetona)	Hidrato
pH 1.2	>10 [1.2]	5.698 (1.59)	1.618 (1.47)	3.161 (1.44)	4.402 (1.7)
pH 4.5	0.01 [4.8]	<0.0005 (4.46)	<0.0005 (4.54)	<0.0005 (4.39)	<0.0005 (4.54)
pH 6.8	<0.0005 [6.8]	0.041 (3.82)	0.257 (2.97)	0.075 (3.57)	<0.0005 (6.63)
SGF	>10 [1.6]	6.603 (1.33)	2.034 (1.31)	3.179 (1.31)	7.061 (1.4)
FeSSIF (pH 5.5)	1.2 [5.6]	<0.0005 (4.51)	<0.0005 (5.1)	<0.0005 (5.5)	0.001 (5.75)

mg/mL (pH)	Amorfa	Dihidrato	Tosilato	Besilato (solvato de acetona)	Hidrato
FaSSIF (pH 6.5)	0.07 [6.9]	0.081 (3.54)	<0.0005 (5.7)	<0.0005 (5.98)	<0.0005 (6.56)
Agua	<0.0005 [6.2]	0.451 (2.64)	0.495 (2.42)	0.457 (2.57)	<0.0005 (6.12)

Ejemplo 98

Datos *in vivo*

El hidrato del Ejemplo 55-G se dosificó en una formulación en suspensión (Tween80 al 0.1 % / MC al 0.5 %) a 30 y 100 mpk a ratas Sprague Dawley. A 30 mpk, el hidrato tiene niveles de exposición en plasma similares a aquellos observados después de una dosis de microemulsión o de una suspensión en forma amorfa. La exposición a 100 mpk fue ligeramente más baja a partir del hidrato cristalino comparándose con la microemulsión o con la suspensión amorfa. Sin embargo, el aumento en la exposición fue proporcional con la dosis para el hidrato, sugiriendo que la forma sería adecuada para utilizarse en un procesamiento en dosis más altas *in vivo*. Los resultados de este experimento se resumen en la Figura 39.

Ejemplo 99

Ensayo de FLIPR

Los compuestos se probaron para determinar su capacidad para inhibir la movilización de calcio mediada por C5a utilizando una línea celular estable que sobreexpresaba el C5aR humano y la proteína Gα15 en el sistema Tetra FLIPR (Lector de placas de imágenes fluorescentes). Las células se mantuvieron en un medio de cultivo que contenía DMEM (Medio de Eagle Modificado por Dulbecco) con 4.5 gramos/litro de glucosa, suero bovino fetal al 10 %, 100 Unidades/mililitro de aminoácidos no esenciales 1x, y 250 microgramos/mililitro de G418 (Geneticina). Antes de probar los compuestos, las células se emplacaron a 10,000 células/pozo en una placa negra de 384 pozos de fondo transparente, y se incubaron durante la noche a 37°C con CO₂ al 5 %. En el día del experimento, el medio de cultivo se removió y fue reemplazado con regulador de ensayo HBSS (Solución de Sal Balanceada de Hanks) con HEPES 20 mM (ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazin-etan-sulfónico), y albúmina de suero bovino (BSA) al 0.1 % que contenía tinte de calcio 5 (Molecular Devices), y probenecid 2.5 mM. Después de 1 hora de incubación a 37°C, con CO₂ al 5 % durante 60 minutos, las células se incubaron previamente con los compuestos durante 30 minutos a temperatura ambiente, en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 1 %. Entonces se agregó la C5a humana a la concentración EC₅₀ (de 0.1 a 0.25 nM), y se detectaron los cambios en la movilización de calcio utilizando FLIPR.

Ejemplo Número	FLIPR IC ₅₀ (nM)
23-I	0.5
17-M	30
29	2
19-F	4

Ejemplo Número	FLIPR IC ₅₀ (nM)
23-H	1
30-A	16
17-T	54
19-AE	4

Ejemplo Número	FLIPR IC ₅₀ (nM)
16-I	48
20-D	164
21-AJ	6
21-R	1
24-G	7
17-Y	160
21-AF	4
54-B	2
17-AM	2
17-R	10
43-A	56
23-G	2
16-V	338
17-AI	19
21-AG	1
24-D	91
42-K	217

Ejemplo Número	FLIPR IC ₅₀ (nM)
17-AP	10
17-H	10
22-C	2
21-AH	1
24-I	464
17-AN	31
31-I	9
24-E	75
44-D	131
17-AY	9
16-O	90
17-AQ	16
19-AF	1
17-AJ	94
43-D	802
17-BK	163
46-B	42

Ejemplo Número	FLIPR IC ₅₀ (nM)
19-AD	2
44-E	38
19-N	29
21-D	0.5
40-L	180
47-B	56
21-AK	5
42-H	58
17-G	4
42-I	14
23-F	5
50-E	790
24-L	6
40-Q	868
19-AB	17
31-H	77
28-D	4

Ejemplo Número	FLIPR IC ₅₀ (nM)
46-A	20
19-AI	2
40-S	78
42-L	4
21-Q	1
40-M	11
21-X	308
23-D	8
40-D	132
45	27
19-AC	4
21-M	56
33-C	79
40-P	37
21-P	7
19-AH	4
41-G	3

Ejemplo Número	FLIPR IC ₅₀ (nM)
41-F	550
21-S	30
41-E	21
21-E	23
19-AK	31
24-C	31
25-C	5
19-L	746
32-B	2
53	18
17-AS	46
25-F	23
55-I	1
23-K	64
55-G	2
19-Q	112
17-BG	15

Ejemplo Número	FLIPR IC ₅₀ (nM)
41-D	49
21-AB	4
21-AE	9
21-AI	1
41-J	22
26-B	20
17-P	13
19-K	65
19-X	47
52-C	1
17-AZ	39
17-AV	12
55-H	4
23-J	8
55-J	5
24-J	8
39-D	74

Ejemplo Número	FLIPR IC ₅₀ (nM)
17-BE	415
55-L	3
48	198
28-B	3
56-C	1
56-B	2
21-N	2
21-K	2
63-E	23
56-F	1
21-AM	1
55-N	6
55-G	4
68-C	16
69-M	8
46-C	25
69-H	4

Ejemplo Número	FLIPR IC ₅₀ (nM)
32-A	6
55-M	1
51-D	197
23-C	40
21-AL	1
56-E	2
68-B	2
65-B	2
65-K	2
63-G	31
63-I	32
65-A	1
70-J	12
69-L	1
65-I	1
69-J	67
69-I	4

Ejemplo Número	FLIPR IC ₅₀ (nM)	Ejemplo Número	FLIPR IC ₅₀ (nM)
70-G	9	70-K	20
65-H	4	71-B	2

Ejemplo 100**Ensayo de Sobre-Regulación de CD11b en Sangre Humana Entera**

- 5 Se recolectó sangre entera en tubos de heparina de sodio, y el ensayo se inició dentro de 2 horas después de extraer la sangre. La sangre se incubó con los compuestos en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 1 %, a temperatura ambiente durante 10 minutos con oscilación suave. Entonces se agregaron 2 nM de C5a humana durante 15 minutos a temperatura ambiente con oscilación suave. En seguida del período de incubación de la C5a, las células se lavaron una vez con regulador frío (suero regulado con fosfato + albúmina de suero bovino al 0.5 %) de FACS (clasificación de células activada por fluorescencia). Los anticuerpos CD15 de ratón anti-humano y PE-Cy5 (ficoeritrina-cianina 5), y CD11b de ratón anti-humano, en FITC (isotiocianato de fluoresceína) (Becton Dickinson) se mezclaron suavemente con las células, y se dejaron incubar durante 30 minutos sobre hielo protegidos de la luz. Las células luego se lavaron tres veces con regulador de FACS frío. Los glóbulos rojos sanguíneos (RBC) se lisaron mediante su incubación con el regulador de lisis BD de FACS (Becton Dickinson) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las células se aglomeraron, y el procedimiento de lisis se repitió hasta que se lisaron todos los glóbulos rojos sanguíneos (RBC). Los leucocitos restantes se volvieron a suspender en regulador de lisis BD. Las muestras se adquirieron en el citómetro de flujo LSRII, y se recolectaron 10,000 eventos de la población de granulocitos CD15+. La intensidad de fluorescencia media de CD11b de la población de células CD15+ se evaluó utilizando el software FACSDiva (Becton Dickinson).

Ejemplo Número	hCD11b IC ₅₀ (nM)	Ejemplo Número	hCD11b IC ₅₀ (nM)
23-I	22	23-H	24
19-F	13	30-A	5785
29	300	17-T	451
17-AN	423	19-AE	22
31-I	18	17-AP	513
24-E	385	17-H	300
21-AJ	15	22-C	17
21-R	15	21-AH	6

Ejemplo Número	hCD11b IC ₅₀ (nM)
24-G	670
55-G	23
21-AF	28
54-B	19
17-R	42
43-A	178
56-C	6
23-G	25
21-AG	22
24-D	1500
19-AD	26
44-E	188
21-D	7
47-B	1420
21-AK	51
17-G	114
42-I	2120

Ejemplo Número	hCD11b IC ₅₀ (nM)
17-AY	45
55-H	4
16-O	2250
17-AQ	277
19-AF	6
17-BK	40
56-B	45
46-B	224
46-A	1987
19-AI	7
40-S	793
21-Q	7
40-M	69
23-D	18
40-D	264
45	583
19-AC	50

Ejemplo Número	hCD11b IC ₅₀ (nM)
23-F	28
24-L	391
19-AB	26
31-H	72
28-D	58
21-S	180
21-E	422
19-AK	30
25-C	183
32-B	24
17-AS	67
55-L	36
28-B	107
21-N	8
21-K	11
23-C	95
23-J	38

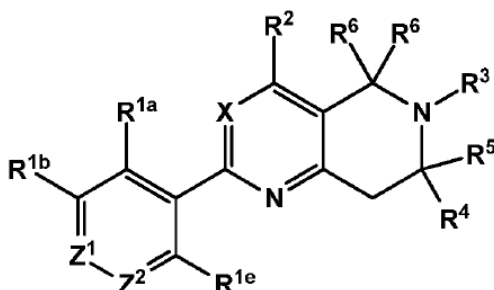
Ejemplo Número	hCD11b IC ₅₀ (nM)
21-M	181
33-C	238
21-P	26
19-AH	17
41-G	70
41-D	153
21-AB	11
21-AE	93
21-AI	8
41-J	302
26-B	907
23-K	11
17-P	70
52-C	178
24-J	423
32-A	63
55-M	15

Ejemplo Número	hCD11b IC ₅₀ (nM)
21-AL	19
63-E	29
56-F	11
21-AM	7
55-N	12
55-G	5
68-C	69
69-M	45
76-C	46
69-H	196
70-G	19
68-B	17
71-B	10

Ejemplo Número	hCD11b IC ₅₀ (nM)
65-K	26
63-G	197
63-I	60
65-A	30
70-J	39
69-L	54
65-I	19
69-J	112
69-I	25
70-K	37
65-H	56
65-B	16
70-H	41
70-I	38

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo:



(I)

en donde:

5 X es N o CH;

Z¹ es N o CR^{1c};

Z² es N o CR^{1d}, en donde al menos uno de Z¹ y Z² no es N;

10 R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano o halógeno;

R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino;

R^{1c} es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 R^{1d} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{1e} se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono y halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, sulfona, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

20 R^{1a} y R^{1b} tomados en combinación, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O o S, cuyo anillo heterocíclico está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o de halógeno seleccionados independientemente;

en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1e} no es hidrógeno;

25 R² se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y (CH₂)_pNR^{2a}R^{2b}, en donde cada grupo alquilo y alcoxilo está sustituido con 0 o 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino;

p es 0 o 1;

R^{2a} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

30 R^{2b} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde cada alquilo está insustituido o sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, o heterociclo en donde el heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros saturado, insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O o S, y que está insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono independientemente seleccionados; o

35 NR^{2a}R^{2b} tomados en combinación, forman un sistema de anillo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 o 2 anillos y 0 o 1 heteroátomo adicional del anillo seleccionado a partir de N, O o S, en donde el sistema de anillo heterocíclico saturado está insustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alcanóilo de 1 a 4 átomos de carbono, S(O)₂alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CH₂C(O)(alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono), y CH₂C(O)NH₂;

- 5 R³ se selecciona a partir del grupo que consiste en fenilo sustituido, heteroarilo sustituido, y fenil-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde el heteroarilo se selecciona a partir de piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, e isoxazolilo, y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, los cuales se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, ciano, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y oxaciclo saturado que tiene 4, 5, o 6 átomos del anillo y un átomo de oxígeno del anillo, cuyo oxaciclo está insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono independientemente seleccionados, y en donde cada fenilo o heteroarilo comprende al menos un sustituyente no de hidrógeno *orto* para el punto de unión con el resto del compuesto de la fórmula (I);

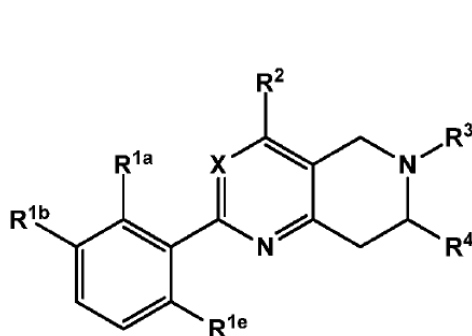
- 15 R⁴ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R⁵ es hidrógeno; o

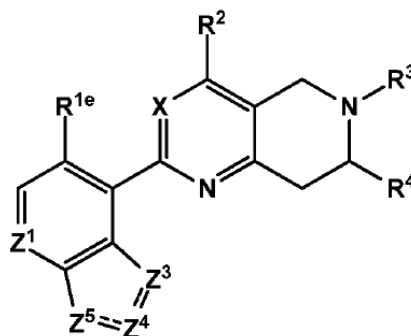
R⁴ y R⁵ tomados en combinación son oxo; y

R⁶ es hidrógeno en cada presentación, o CR⁶₂, tomados en combinación, forman un carbonilo divalente.

- 20 2. Un compuesto de la reivindicación 1, el cual es un compuesto de la fórmula (II) o de la fórmula (III), o una sal del mismo:



(II)



(III)

en donde:

Z¹ es N o CH;

Z³ es N(H), N(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), o C(R^{1f});

- 25 Z⁴ es N o CH;

Z⁵ es N(H), N-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), o C(R^{1g}), en donde uno o dos de Z³, Z⁴ y Z⁵ es nitrógeno;

R^{1f} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno; y

R^{1g} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

- 30 3. Un compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde R³ es fenilo o 1H-pirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono independientemente seleccionados, y 0, 1 o 2 sustituyentes adicionales seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciclopropilo, oxetanilo o 1-metil-oxetanilo.

4. El compuesto de la reivindicación 2 o de la reivindicación 3, en donde R^{1a} es hidrógeno o metilo;

- 35 R^{1e} es hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, o trifluoro-metilo, en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1e} no es hidrógeno;

Z³ es C(R^{1f});

Z⁴ es N o CH;

Z⁵ es N(H); y

R^{1f} es hidrógeno o metilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁴ es hidrógeno.

5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde X es N.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, cuyo compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

1-(2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperidin-4-ol racémico;

10 2-(2,6-dimetilfenil)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

(S)-2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

15 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina racémica;

1-(2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol racémico;

20 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-metoxiazetidín-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dimetilfenil)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidina;

2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;

25 1-((2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)-2-metilpropan-2-ol;

2-(2,6-dimetilfenil)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(3-(2-metoxietil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

30 2-(2,6-dimetilfenil)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(1-metil-3-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

N-ciclopentil-2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;

2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

35 1-(2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol racémico;

(R)-2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

40 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;

2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina racémica;

2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

45 (S)-1-(2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-

ol;

(S)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

1-((2-(2,6-dimetilfenil)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)-2-metilpropan- 2-ol;

5 1-(2-(2,6-dimetilfenil)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperidine-3-carboxilato de etilo;

2,2'-((2-(2,6-dimetilfenil)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)azanedil)dietanol;

2-(2,6-dimetilfenil)-N-propil-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;

2-((2-(2,6-dimetilfenil)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)acetato de metilo;

10 (R)-2-((6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilbutan-1-ol;

4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidina;

6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2R,4S)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

15 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2R,4S)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

1-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3- metilpiperidin-3-ol;

6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

20 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2S,4S)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

2-(2,6-dimetilfenil)-N,N-dimetil-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;

2-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-metoxietil)-N-metil-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4- amina;

2-(2,6-dimetilfenil)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

2-(2,6-dimetilfenil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

25 2-(2,6-dimetilfenil)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

4-(2-(2,6-dimetilfenil)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2,2-dimetilmorfolina;

4-(azetidin-1-il)-2-(2,6-dimetilfenil)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

6-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

30 6-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidina;

2-metil-1-(metil(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)amino) propan-2-ol;

1-((6-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)-2-metilpropan-2-ol;

6-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

35 4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)- 2,2-dimetilmorfolina;

6-(5-isopropil-2-metilfenil)-N,N-dimetil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin- 4-amina;

1-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)- 3,3-dimetilpiperidin-4-ol;

6-(5-isopropil-2-metilfenil)-N-metil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin- 4-amina;

40 N-isopropil-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin- 4-amina;

- 4-(azetidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidina;
- (*R*)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 5 -1-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol racémico;
- 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-N-(2-metoxietil)-N-metil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 1-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)azetidin-3-ol;
- 10 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3-metilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina racémico;
- 4-(3-fluoroazetidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidina;
- 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 15 (*S*)-1-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol;
- (*S*)-4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina;
- (*S*)-1-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol;
- (*R*)-1-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol;
- 20 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((3*R*,4*R*)-4-metoxi-3-metilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((3*S*,4*S*)-4-metoxi-3-metilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (*R*)-1-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol;
- 25 (*R*)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (*S*)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 1-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilazetidin-3-ol;
- 30 6-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano;
- 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidina;
- 1-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilazetidin-3-amina;
- 35 (3-*endo*)-8-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol;
- (*S*)-2-(2,5-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 40 (*S*)-6-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (*R*)-6-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metoxi-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-5,6,7,8-

- tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 5 2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (S)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (S)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(1-metil-1H-indazol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 10 (S)-6-(5-ciclopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (S)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(1-metil-1H-indazol-7-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 15 (S)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (S)-6-(5-ciclopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidina;
- 20 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 25 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 30 (S)-6-(5-ciclopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-6-(5-ciclopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 35 2-(5-Ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(2,6-Dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(2,5-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 40 2-(2,5-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((3*S*,4*S*)-4-metoxi-3-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(2,5-dimetilfenil)-4-((3*S*,4*S*)-4-metoxi-3-metilpiperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 45 2-(2,6-dimetilfenil)-4-((3*S*,4*S*)-4-metoxi-3-metilpiperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;

- 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((3S,4S)-4-metoxi-3-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (R)-2-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 5 2-(2,6-dimetilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(2,5-dimetilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 10 (R)-2-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-metoxi-2-metilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(2,6-dimetilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 15 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(2,6-dimetilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 20 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 25 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 30 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((3-endo)-3-metoxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-(5-ciclopropil-2-metilfenil)-2-(2,6-dimetilfenil)-4-((3-endo)-3-metoxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(2,6-dimetilfenil)-4-((3-endo)-3-metoxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 35 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((3-endo)-3-metoxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-(5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (S)-6-(5-ciclopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 40 (R)-2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (R)-2-(2,6-dimetilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (R)-6-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(2,6-dimetilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 45 (R)-2-(2,6-dimetilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-

- 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (S)-2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoksi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 5 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dimetilfenil)-4-((3S,4S)-4-metoksi-3-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-((2R,4R)-4-metoksi-2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dimetilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoksi-2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 10 (R)-2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoksi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (R)-2-(4-(2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- 15 (R)-2-(4-(2-(2,6-dimetilfenil)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- (R)-2-(2-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)acetamida;
- (R)-2-(4-(2-(2,6-dimetilfenil)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- 20 (R)-2-(2-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)acetamida;
- (R)-2-(4-(6-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- (R)-2-(4-(6-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(2,6-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- 25 (R)-2-(4-(6-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- (R)-2-(2-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)acetamida;
- 30 (R)-2-(4-(6-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- (R)-2-(4-(6-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- (R)-2-(2-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)acetamida;
- 35 (R)-2-(4-(6-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- (R)-2-(4-(6-(2,4-difluorofenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- 40 (R)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- (R)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- (R)-2-(4-(2-(2,5-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- 45 (R)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)acetamida;

	(R)-2-(4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-metilpiperazin-1-il)etanona;	4-il)-3-
	(R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-metilpiperazin-1-il)etanona;	4-il)-3-
5	(R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-metilpiperazin-1-il)etanona;	4-il)-2-
	(R)-1-(4-(6-(5-ciclopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-metilpiperazin-1-il)etanona;	4-il)-3-
10	1-(4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;	
	(R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-metilpiperazin-1-il)etanona;	4-il)-2-
	(R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-metilpiperazin-1-il)etanona;	4-il)-3-
15	(R)-1-(4-(2-(2,5-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)etanona;	
	(R)-1-(4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-metilpiperazin-1-il)etanona;	4-il)-2-
20	(R)-1-(4-(2-(2,5-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)etanona;	
	(R)-1-(3-metil-4-(2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;	
	1-(4-(2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-dimetilpiperazin-1-il)etanona racémica;	4-il)-(trans)-2,5-
25	1-((trans)-4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)etanona racémica;	d]pirimidin-4-il)-2,5-
	2-(4-(2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-dimetilpiperazin-1-il)acetamida racémica;	4-il)-(trans)-2,5-
30	2-(4-(6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-dimetilpiperazin-1-il)acetamida racémica;	4-il)-(trans)-2,5-
	(R)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;	
	(R)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-;	
	metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;	
35	(R)-6-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(4-etil-3-metilpiperazin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;	
	(R)-6-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;	
40	(R)-6-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;	
	6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metoxi-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-;	
	tetrahidropirido [4,3-d]pirimidina;	
	2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;	
	2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-metoxi-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidina;	
45	2-(3-cloro-5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metoxi-5,6,7,8 tetrahidropirido[4,3- d]pirimidina;	

- (S)-2-(3-cloro-5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(2,6-dimetilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-((S)-1-feniletíl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina racémica;
- 5 2-(2,6-dimetilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-((R)-1-feniletíl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina racémica;
- 6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 10 (R)-4-metil-1-(2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)pentano-1,3-diona;
- (R)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (R)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-4-(3-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 15 (R)-2-(4-(6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- (R)-2-(4-(2-(2,6-dimetilfenil)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- 20 (R)-2-(4-(6-(4-cloro-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- (S)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-(2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-((3R,4R)-4-metoxi-3-metilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 25 (S)-6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 1-(6-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperidin-4-ol racémico;
- 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(3-metoxipropoxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 30 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietilfenil)-4-metil-6-(o-toluil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietilfenil)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietilfenil)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietilfenil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 35 2-(2,6-dietilfenil)-6-(5-metoxi-2-metilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietilfenil)-6-(2,5-dimetilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietilfenil)-6-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietilfenil)-6-(2,4-dimetilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 6-(5-ciclopropil-2-metilfenil)-2-(2,6-dietilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 40 6-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(2,6-dietilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 2-(2,6-dietilfenil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
- 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;

- 6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(3-metil-1H-indol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 2-(2,6-dietilfenil)-6-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro(2H₂)-1,6-naftiridina.;
 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 5 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 2-(2-cloro-5-metoxifenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(2-metil-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 10 2-(2,6-dietilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dietilfenil)-4,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2H₂)-1,6-naftiridina;
 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,6-dietilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2H₂)-1,6-naftiridina;
 2-(2,6-dietilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2H₂)-1,6-naftiridina;
 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2H₂)-1,6-naftiridina;
 15 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2H₂)-1,6-naftiridina;
 2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2H₂)-1,6-naftiridina;
 6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2H₂)-1,6-naftiridina;
 2-(2,6-dietilfenil)-6-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2H₂)-1,6-naftiridina;
 2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(2,6-dimetilfenil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2H₂)-1,6-naftiridina;
 20 6-(5-metoxi-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-metil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2H₂)-1,6-naftiridina;
 6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-isopropil-1H-indazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 2-(2,6-dietilfenil)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2H₂)-1,6-naftiridina;
 2-(3-metil-1H-indol-4-il)-6-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2H₂)-1,6-naftiridina;
 25 2-(2,6-dietilfenil)-4-metil-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro(5,5-2,1,6-naftiridina;
 (S)-2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 30 2-(2,6-dimetilfenil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 4-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2R,4R)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 35 (S)-2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 1-((2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)(metil)amino)-2-metilpropan-2-ol;

- N*-(ciclopropilmetil)-2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-*N*-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6- naftiridin-4-amina;
 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6- naftiridin-4-amina;
 2-(2,6-dimetilfenil)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8- tetrahidro-1,6-
 naftiridina;
- 5 2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-((2*R*,4*R*)-4-etoxi-2-metilpiperidin-1-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-
 tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
 (*R*)-6-(3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin- 1-il)-5,6,7,8-
 tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
- 10 2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-6-(1-metil-3-(trifluorometil)- 1*H*-pirazol-5-il)-
 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
 (*S*)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(1-metil-3-(trifluorometil)- 1*H*-pirazol-5-il)-
 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
 (*R*)-6-(3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3- dimetilpiperidin-1-il)-
 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
- 15 (*R*)-6-(3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-etoxi-3,3-dimetilpiperidin- 1-il)-5,6,7,8-
 tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
 (*R*)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3- dimetilpiperidin-1-il)-
 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
- 20 (*R*)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-etoxi-3,3- dimetilpiperidin-1-il)-
 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
 (*R*)-6-(4-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi- 3,3-dimetilpiperidin-
 1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-((2*R*,4*R*)-4-etoxi-2- metilpiperidin-1-il)-
 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
- 25 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il)-2-(5-metil- 1*H*-indazol-4-il)-
 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
 (*S*)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3- dimetilpiperidin-1-il)-
 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
- 30 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi- 2-metilpiperidin-1-
 il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
 (*R*)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-etoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)-
 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
 6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-((3-*endo*)-3-metoxi-8-
 azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
- 35 (*S*)-6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3- dimetilpiperidin-1-
 il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
 (*R*)-6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3- dimetilpiperidin-1-
 il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina; y
- 40 (*R*)-6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-etoxi-3,3- dimetilpiperidin-1-il)-
 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
 (*S*)-6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3- dimetilpiperidin-1-
 il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina;
- (*cis*)-3-(2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-
d]pirimidin-4-il)-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo[4.2.0]octano racémico;
- 45 (*R*)-2-(3,5-dimetil-1*H*-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-
d]pirimidina;

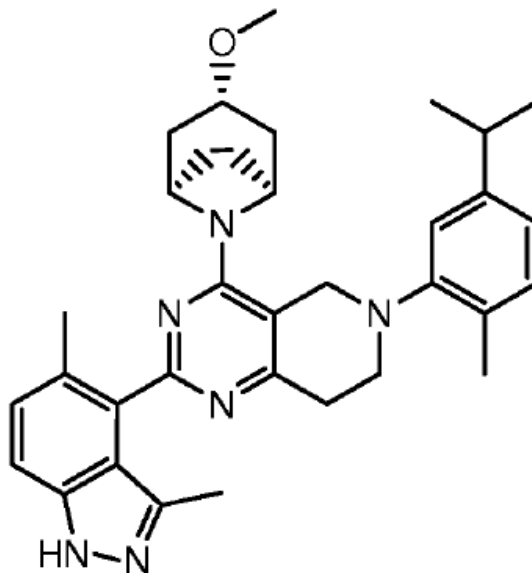
- 4-ciclopropil-2-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((4S,6R)-6-metil-1-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzonitrilo;
- (R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-metoxi-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- 5 (R)-6-(4-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (R)-6-(3-(difluorometil)-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 10 (R)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(4-fluoro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-fluoroetoxi)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidina;
- 4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 2-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)oxi)etanamina;
- 15 2-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-N-metiletanamina;
- (S)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 4-(2-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-4-il)oxi)etil)morfolina
- 20 (R)-3-((2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)oxi)propano-1,2-diol;
- 1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilazetidid-3-amina;
- 25 (R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- 1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,3-difluoropiperidin-4-ol;
- (R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- 30 (3S,4S)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-metoxi-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-metoxi-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- 35 (3R,4R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- (3S,4S)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- (R)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(2-metilazetidid-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 40 (S)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(2-metilazetidid-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (R)-4-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina
- 45 2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-6-(5-isopropil-2-metilfenil)-4-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-

- tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(3-etoxiazetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 5 (R)-1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- (R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metilazetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (S)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metilazetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 10 (3R,4R)-1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- (3S,4S)-1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-4-metoxi-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- 15 (trans)-1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-2-metilazetidin-3-ol racémico;
- 6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-((trans)-3-metoxi-2-metilazetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina racémica;
- 1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilazetidin-3-amina;
- 20 (R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (1S*,6S*)-3-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo[4.2.0]octano racémico;
- 25 (cis)-3-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-7-oxa-3-azabicyclo[4.2.0]octano racémico;
- (R)-4-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina
- (R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metilazetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 30 (S)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metilazetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (R)-4-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina
- 1-(6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilazetidin-3-amina;
- 35 (R)-6-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (R)-6-(3-ciclopropil-1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- 40 (R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina;
- (R)-3-(difluorometil)-5-(2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo
- 45 (1S*,6S*)-3-(6-(3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo[4.2.0]octano racémico;
- (R)-4-(6-(3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina

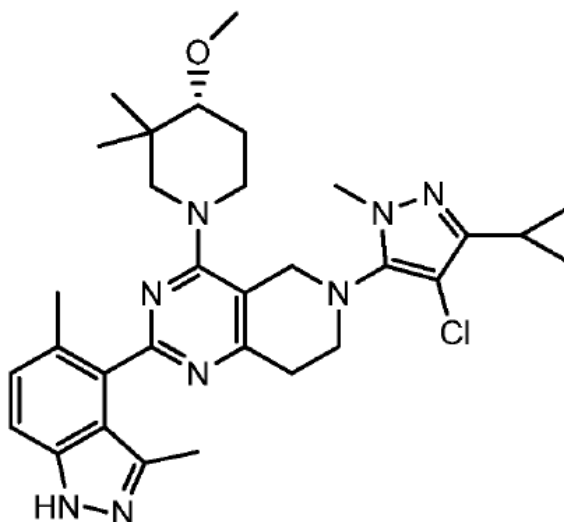
(R)-6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina; y

(R)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,5-dimetil-1H-indazol-4-il)-4-(2-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina.

- 5 8. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, cuyo compuesto es



9. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, cuyo compuesto es



10. Una composición farmacéutica, la cual comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un segundo agente terapéuticamente activo.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en la inhibición de la anafilaxis inducida por C5a en un sujeto.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por la activación del complemento, en la cual la enfermedad o trastorno se selecciona partir del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, atrofia

- geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o en derivación (bypass) renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovascultis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como un medicamento.

XRPD del Ejemplo 19-F a partir de MTBE

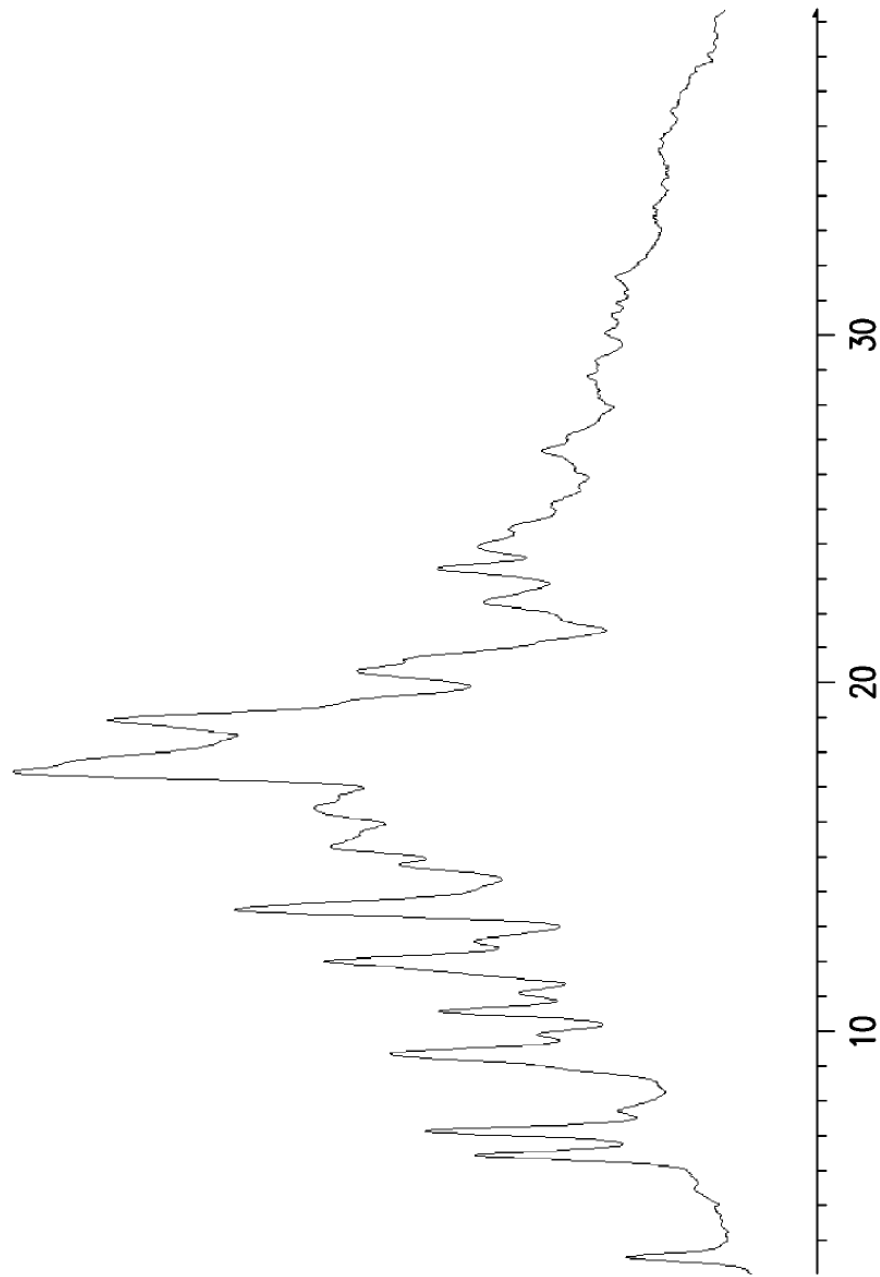


FIG.1

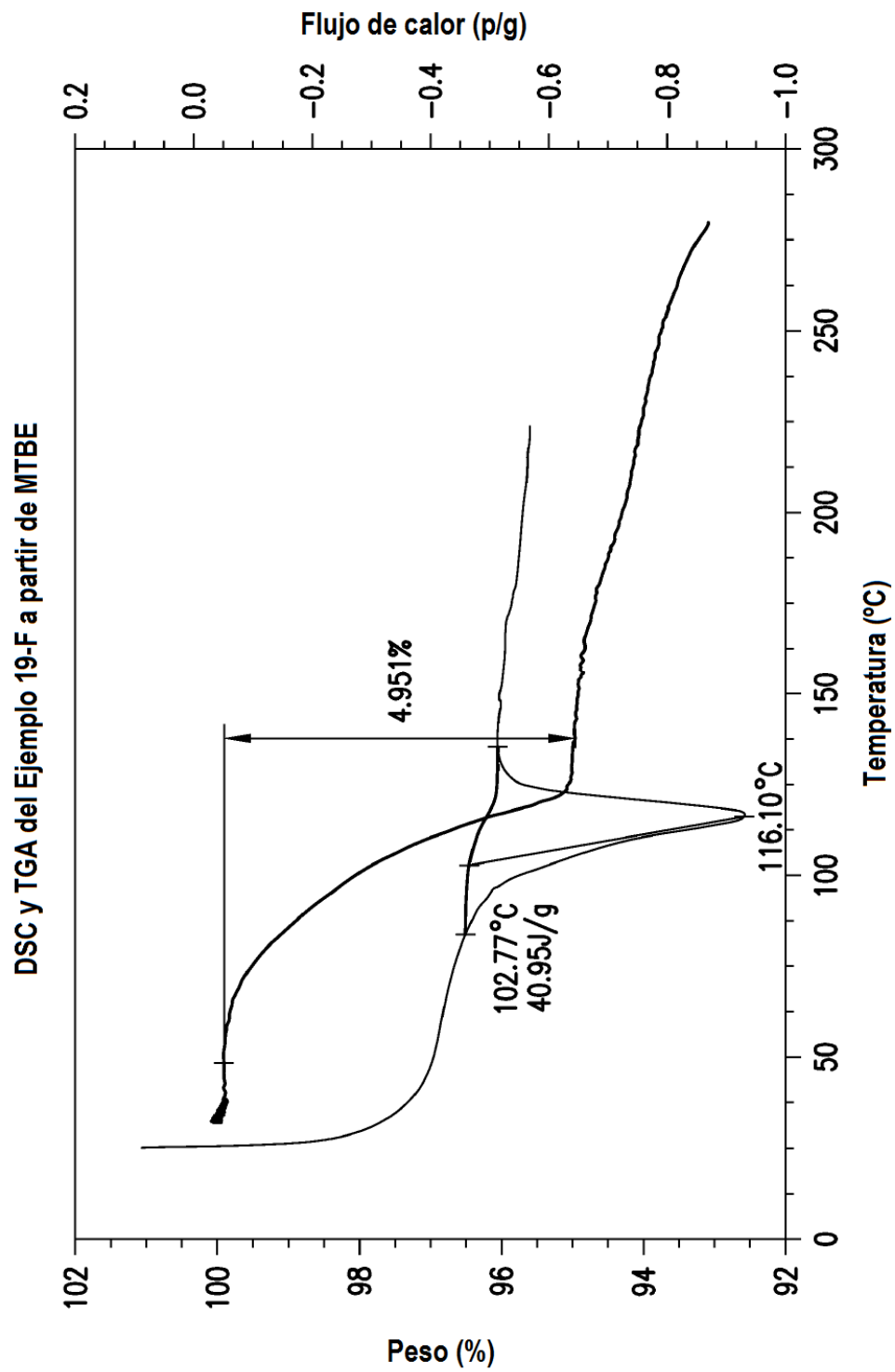
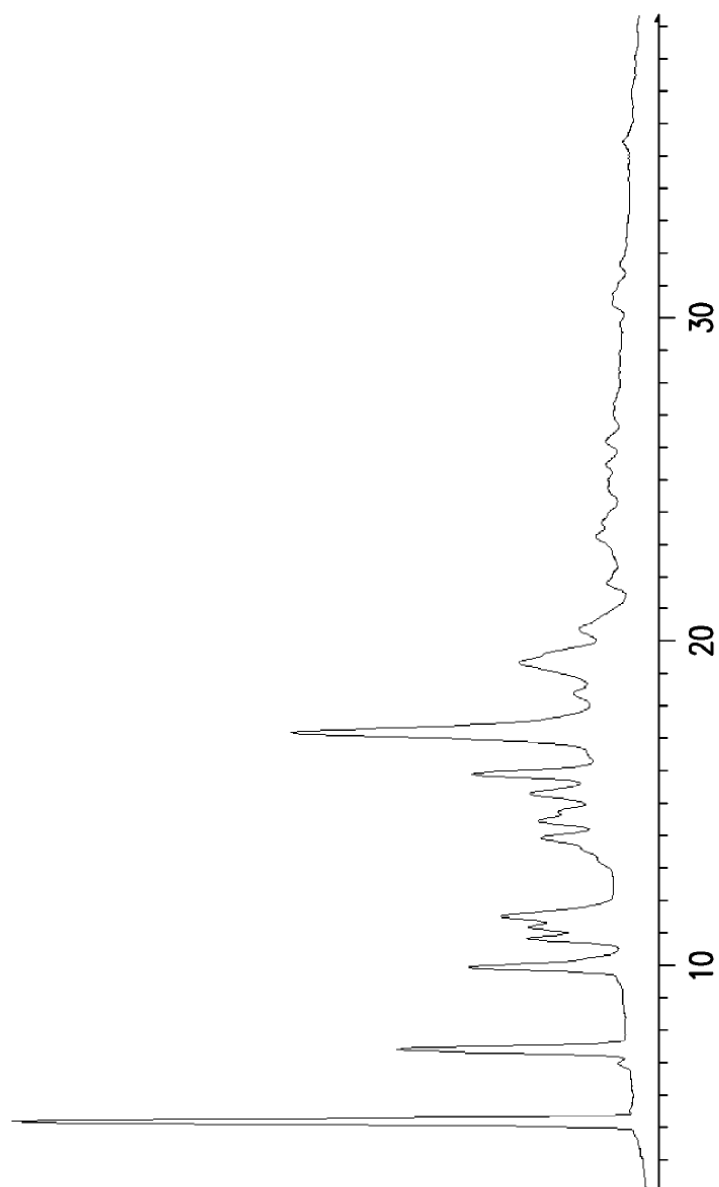


FIG.2

XRPD del Ejemplo 19-F a partir de Me-THF



Escala 2-Theta

FIG.3

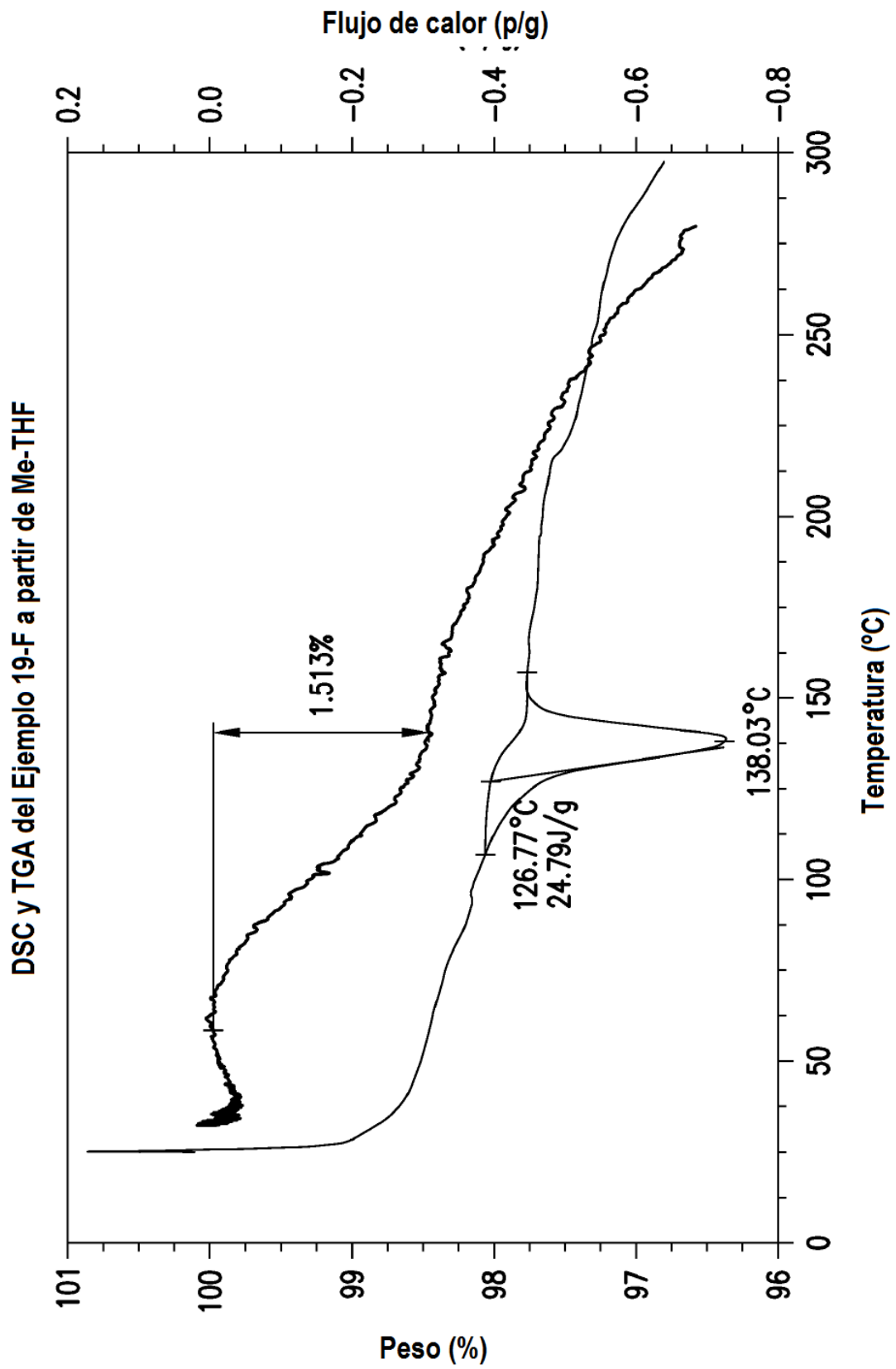
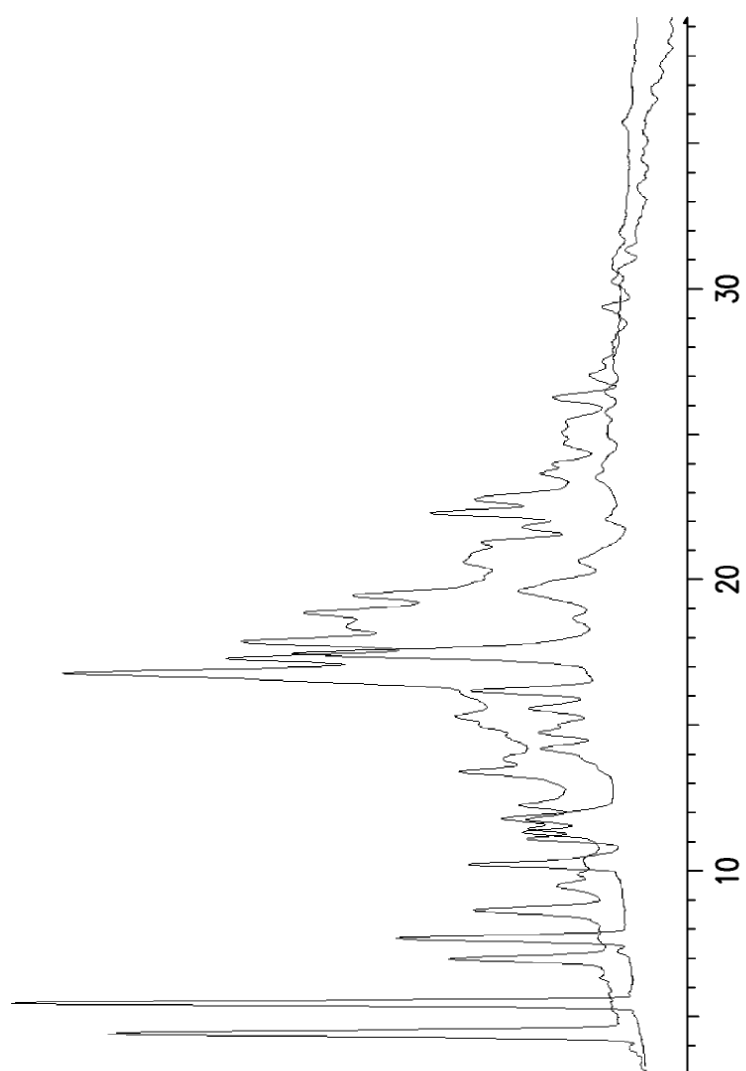


FIG.4

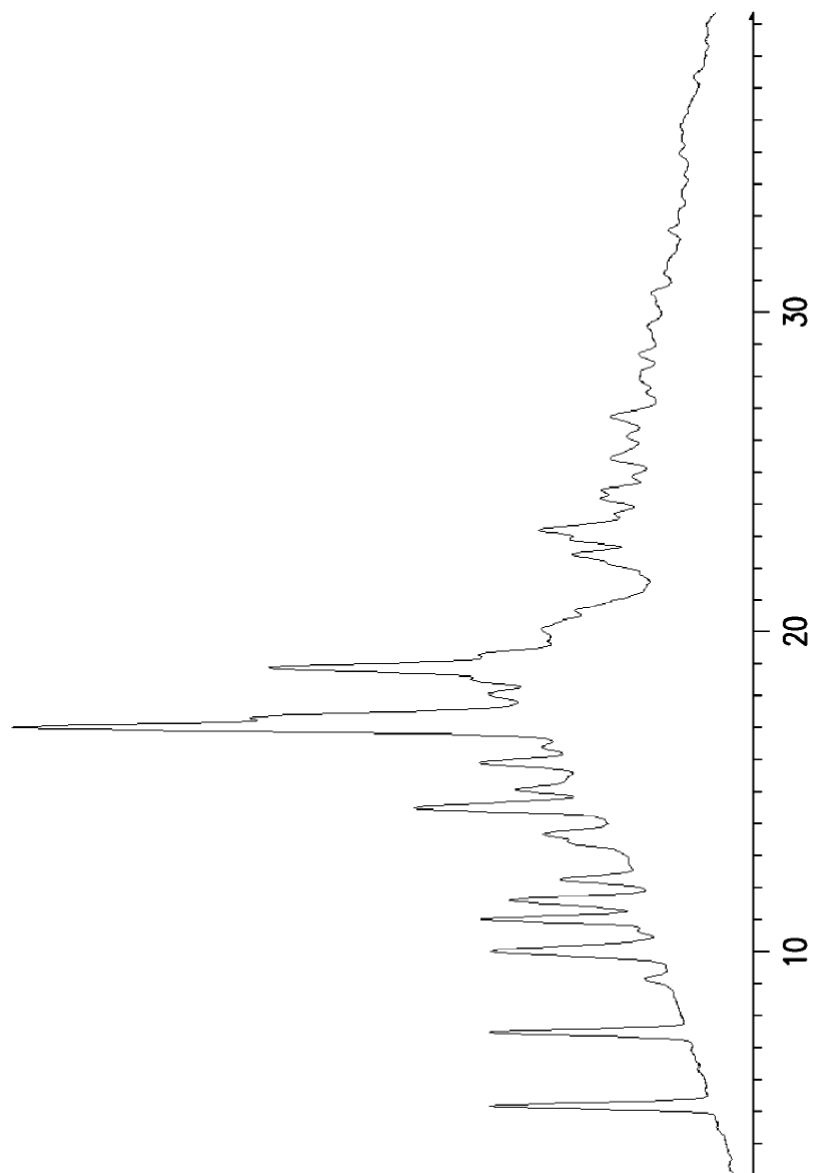
XRPD del Ejemplo 19-F del precipitado inicial (patrón superior) y material seco (patrón inferior)) a partir de Me-THF



Escala 2-Theta

FIG.5

XRPD del Ejemplo 19-F a partir de tolueno



Escala 2-Theta

FIG.6

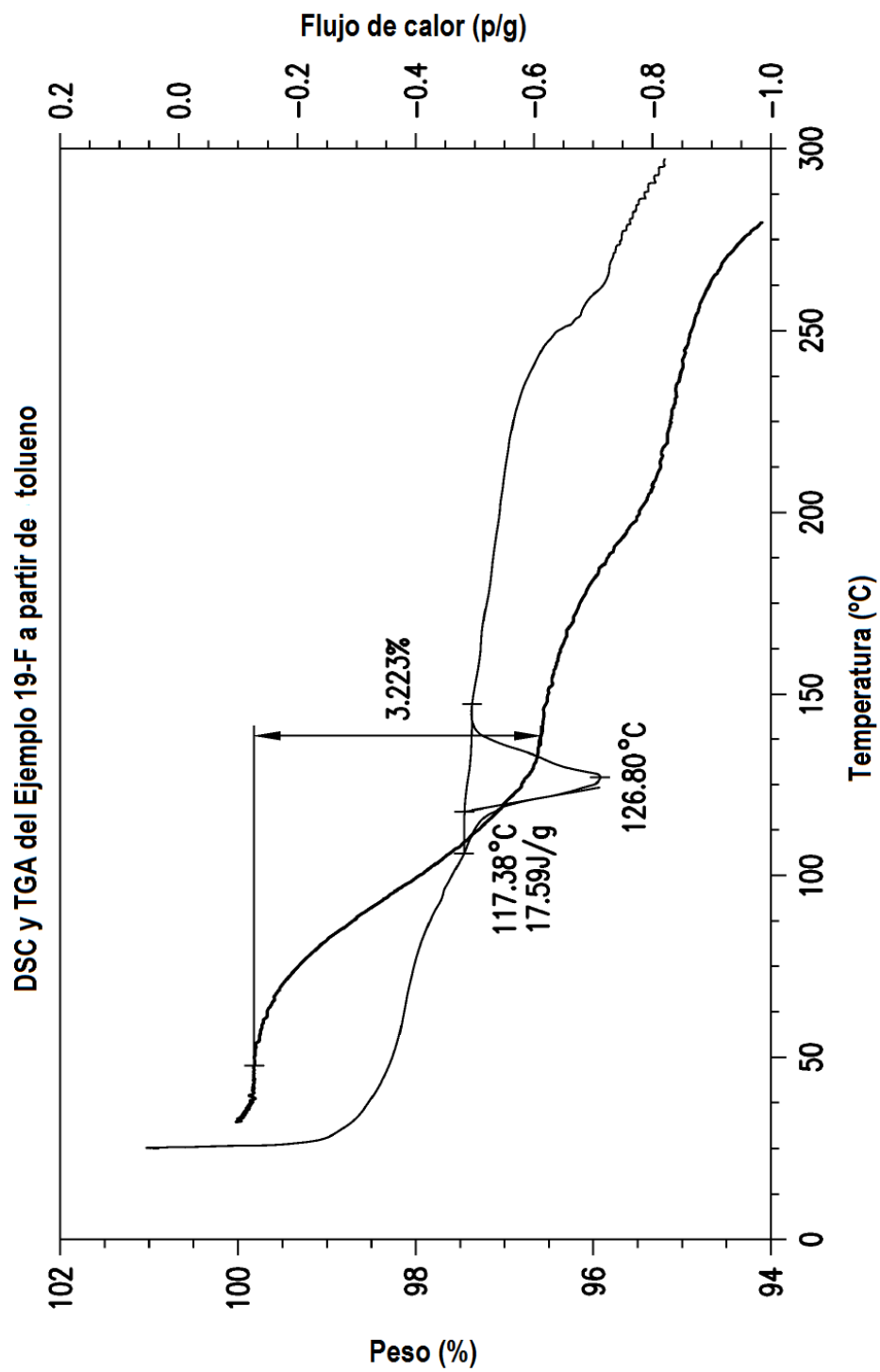


FIG.7

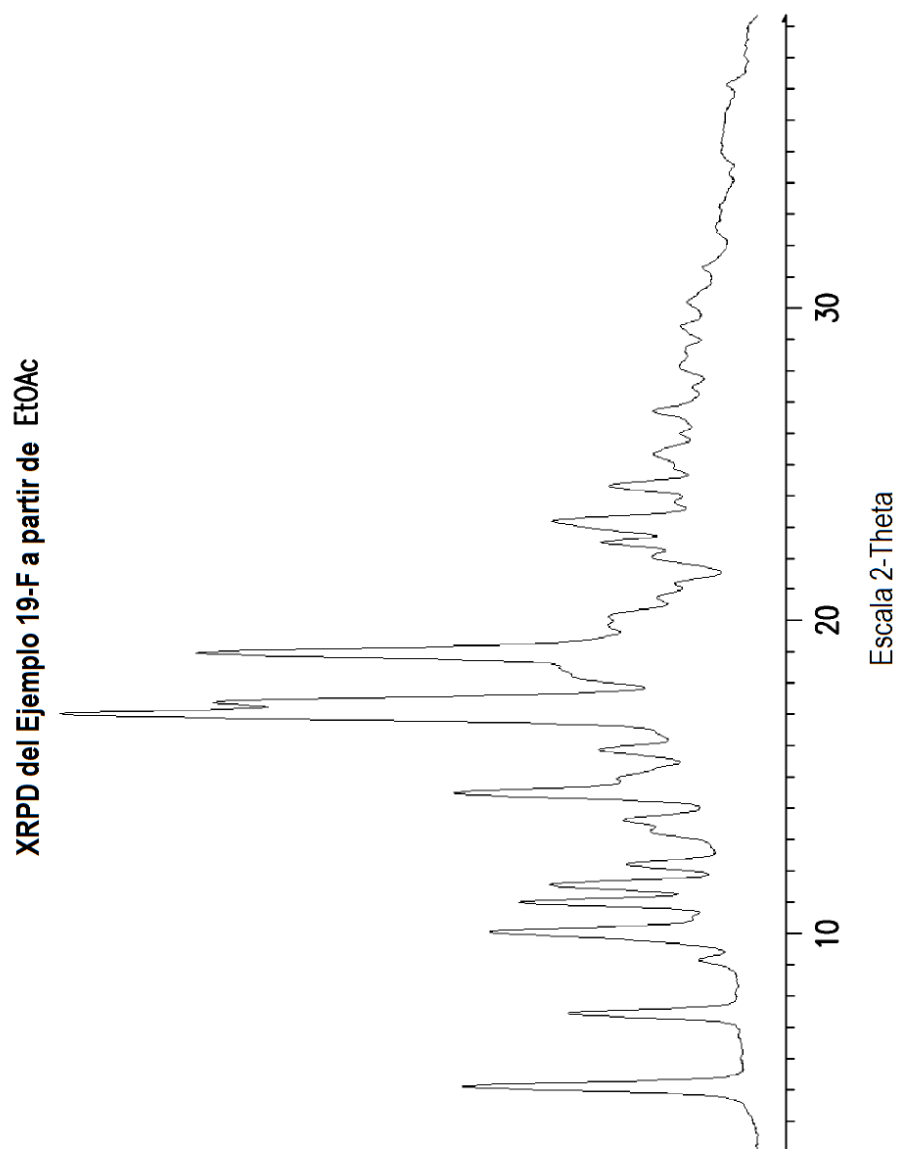


FIG.8

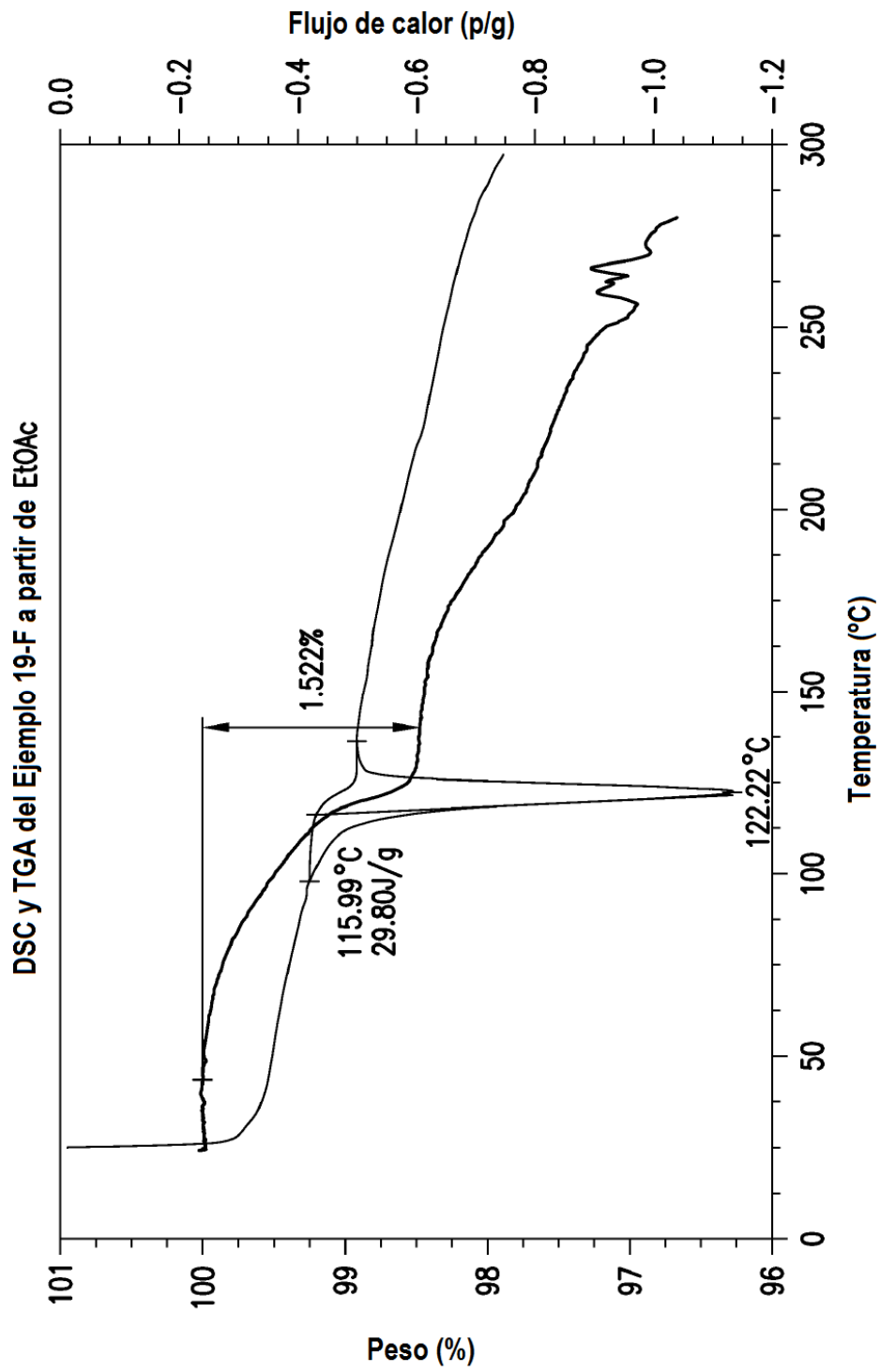
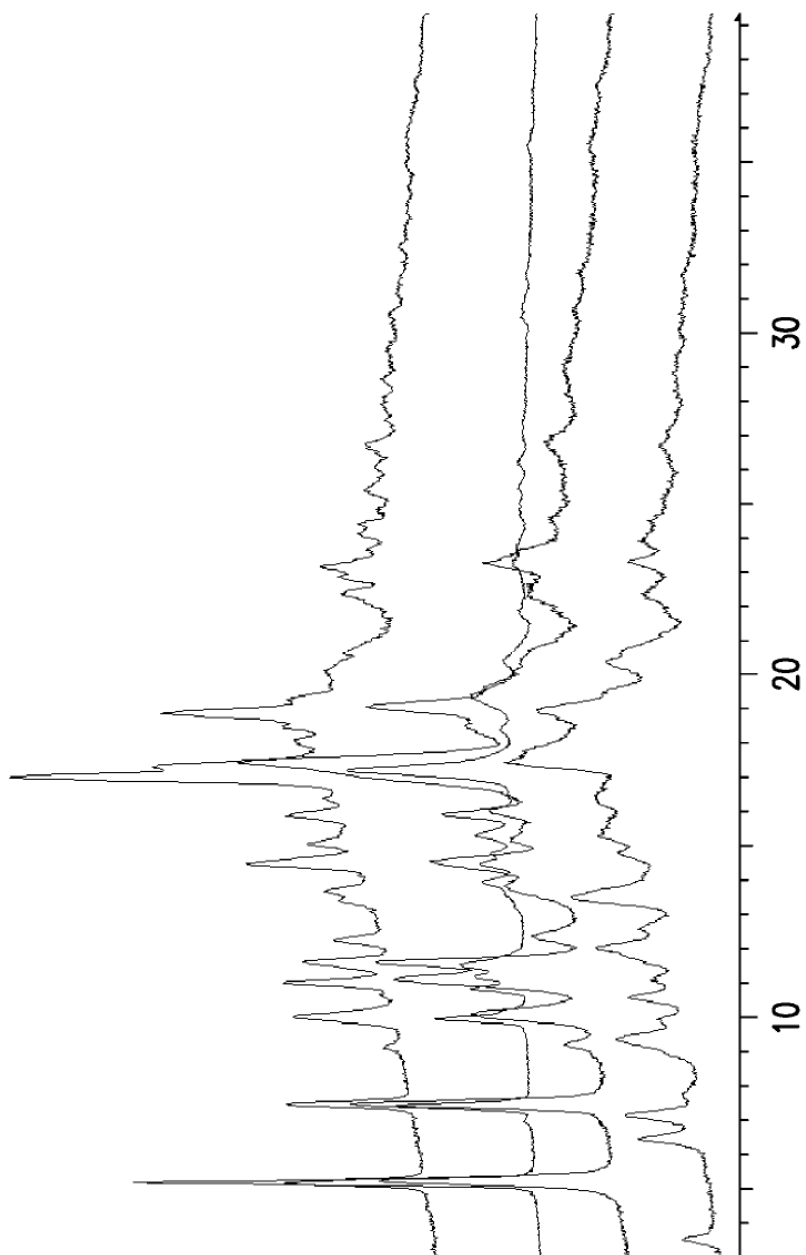


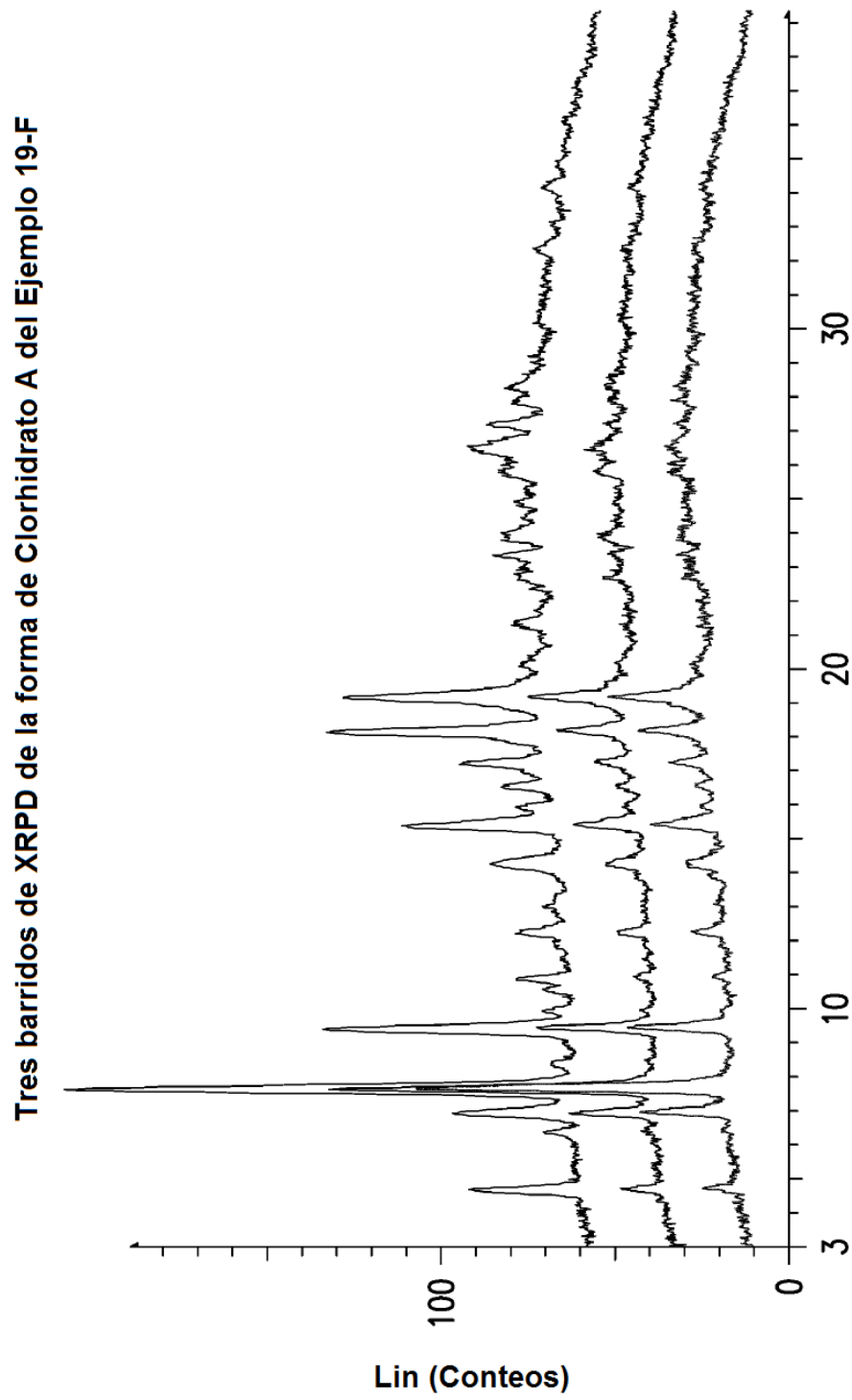
FIG.9

Sobreposición de los patrones de XRPD de las formas sólidas del Ejemplo 19-F



Escala 2-Theta

FIG.10



Escala 2-Theta

FIG.11

(TGA) de la Forma de Clorhidrato A del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 5°C/minuto)

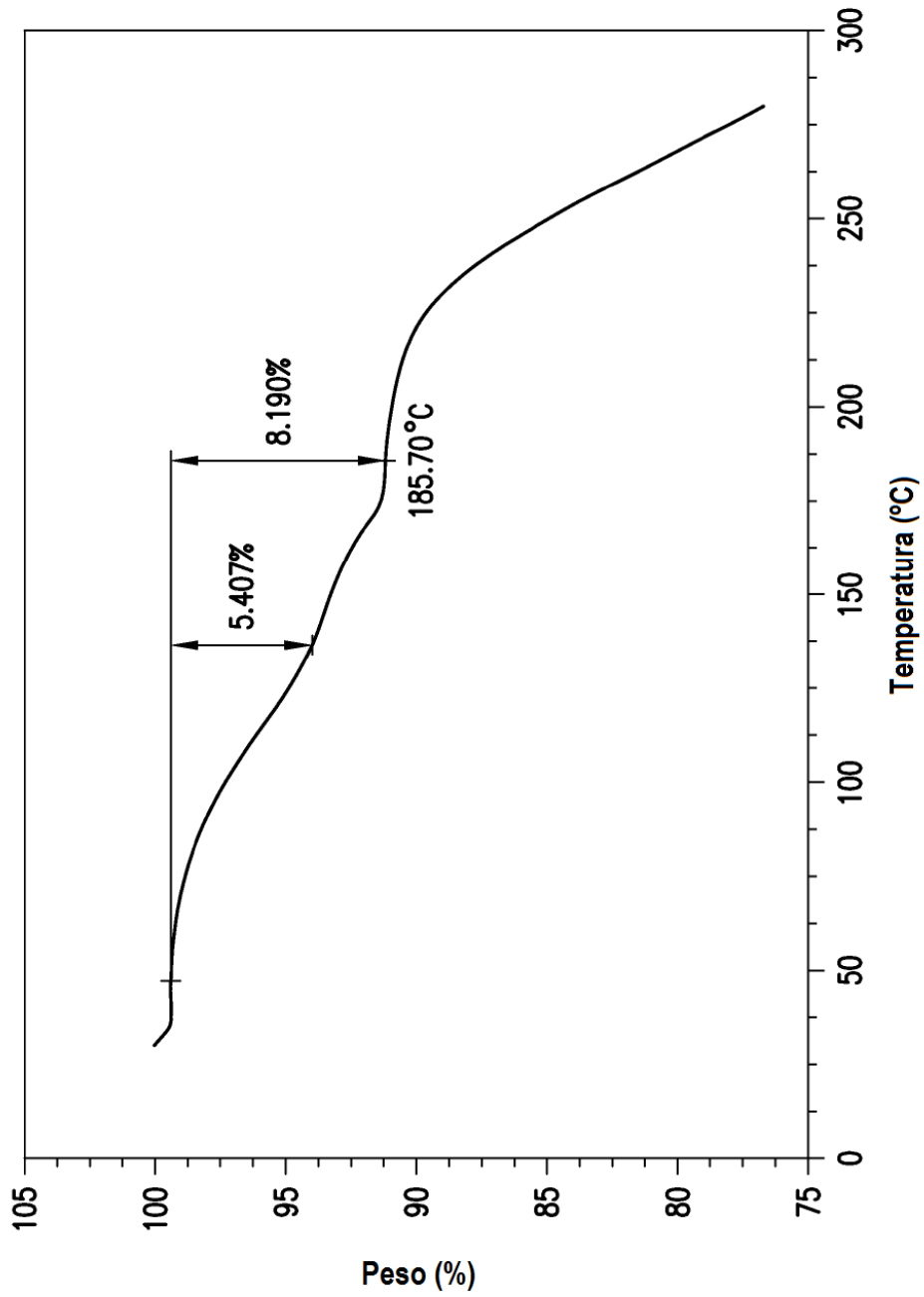


FIG.12

(DSC) no hermética de la Forma de Clorhidrato A del Ejemplo 19-F: (velocidad de calentamiento de 5°C/minuto).

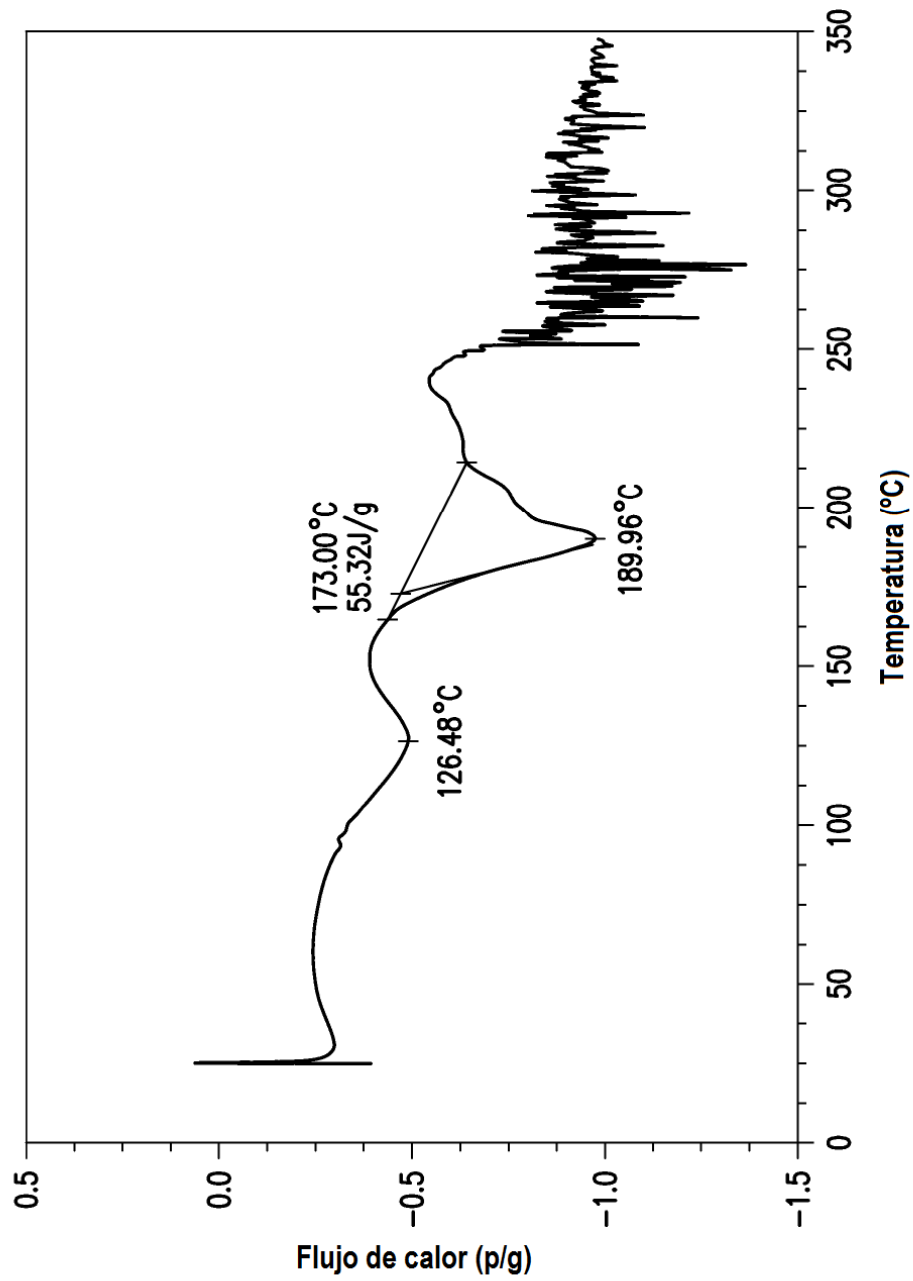


FIG.13

DSC no hermética de la Forma de Clorhidrato A del Ejemplo 19-F: (velocidad de calentamiento de 5°C/minuto).

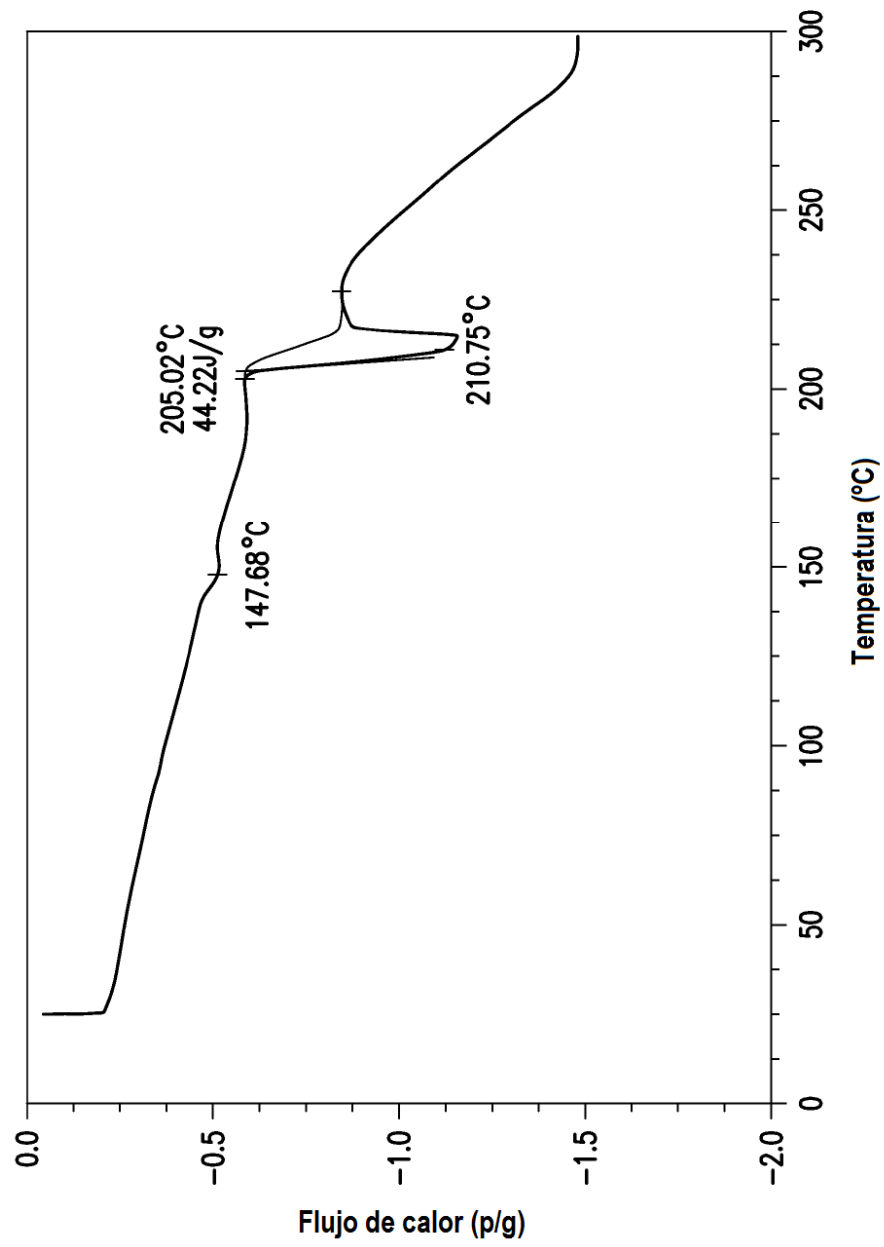
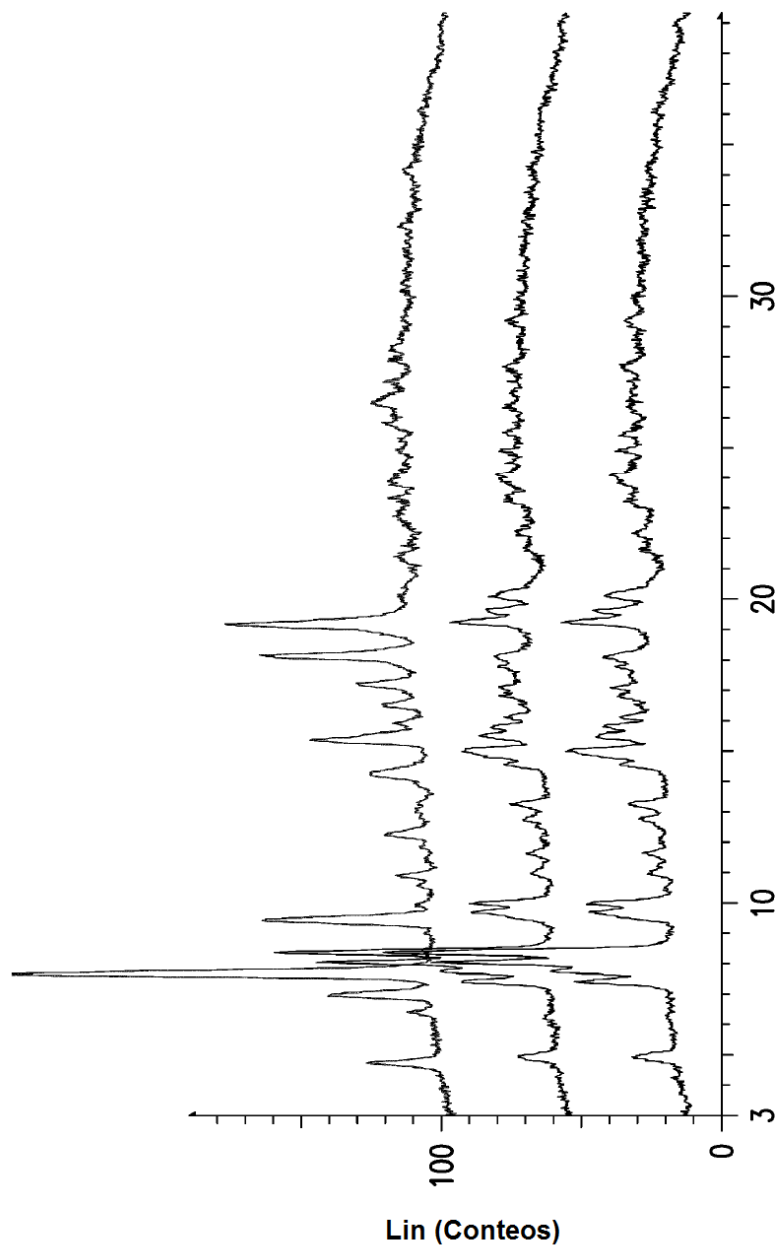


FIG.14

Dos barridos de XRPD de la Forma de Clorhidrato B del Ejemplo 19-F comparándose con un barrido de la Forma A



Escala 2-Theta

FIG.15

(TGA) de la Forma de Clorhidrato B del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 5°C/minuto)

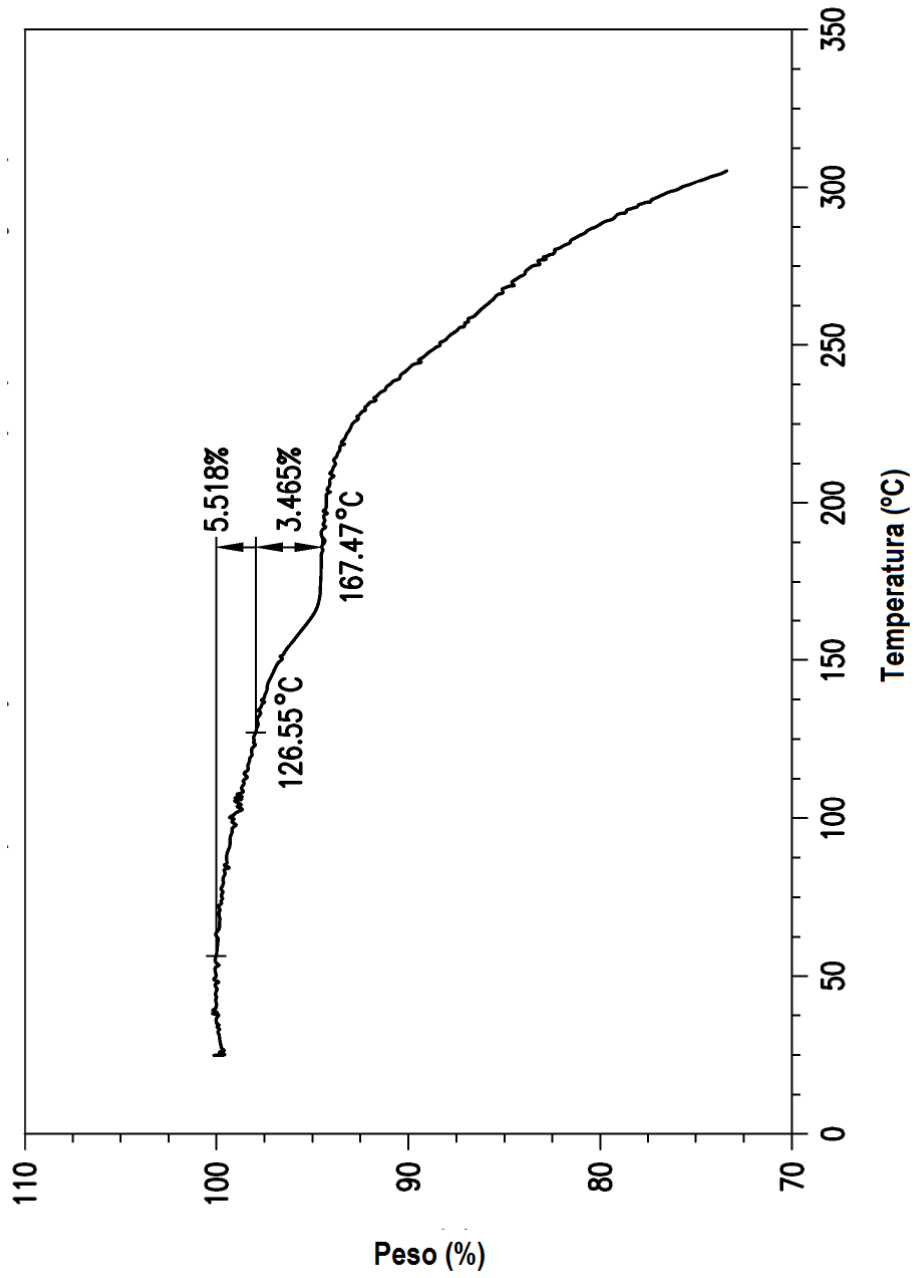


FIG.16

DSC no hermética de la Forma de Clorhidrato B del Ejemplo 19-F: (velocidad de calentamiento de 5°C/minuto).

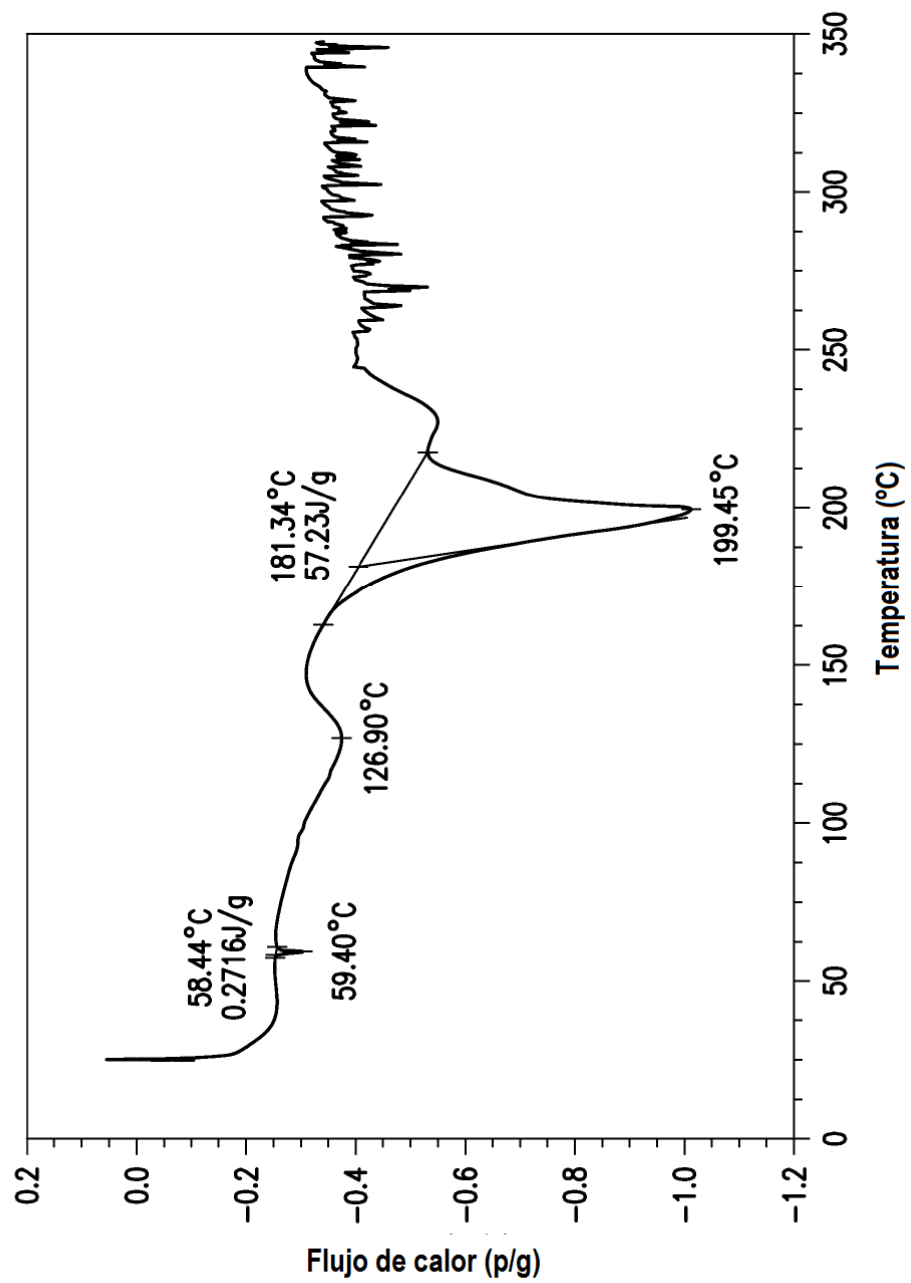


FIG.17

Dos barridos de XRPD de la forma de Fosfato A del Ejemplo 19-F

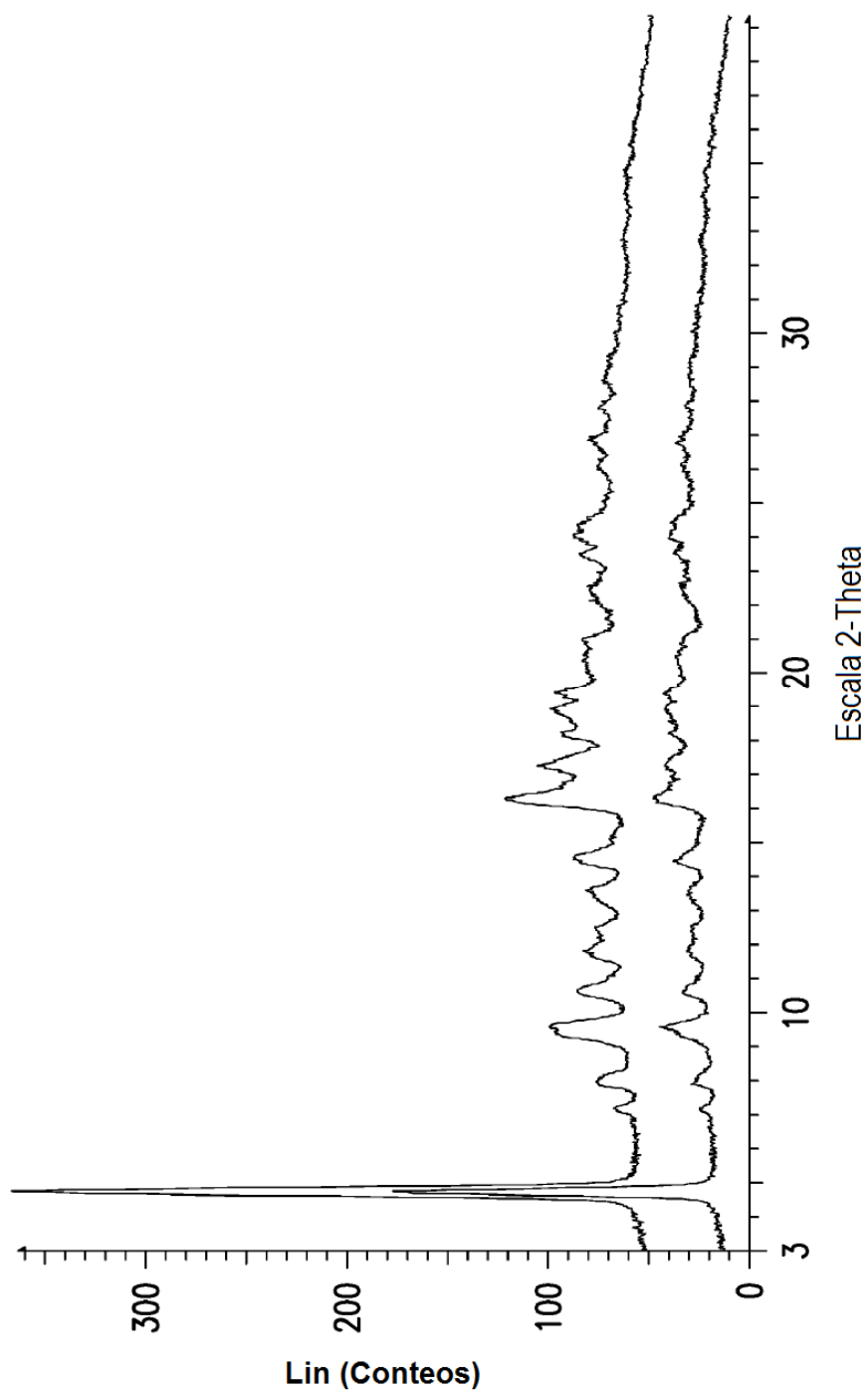


FIG.18

DSC hermética de la Forma de Fosfato A del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 10°C/minuto)

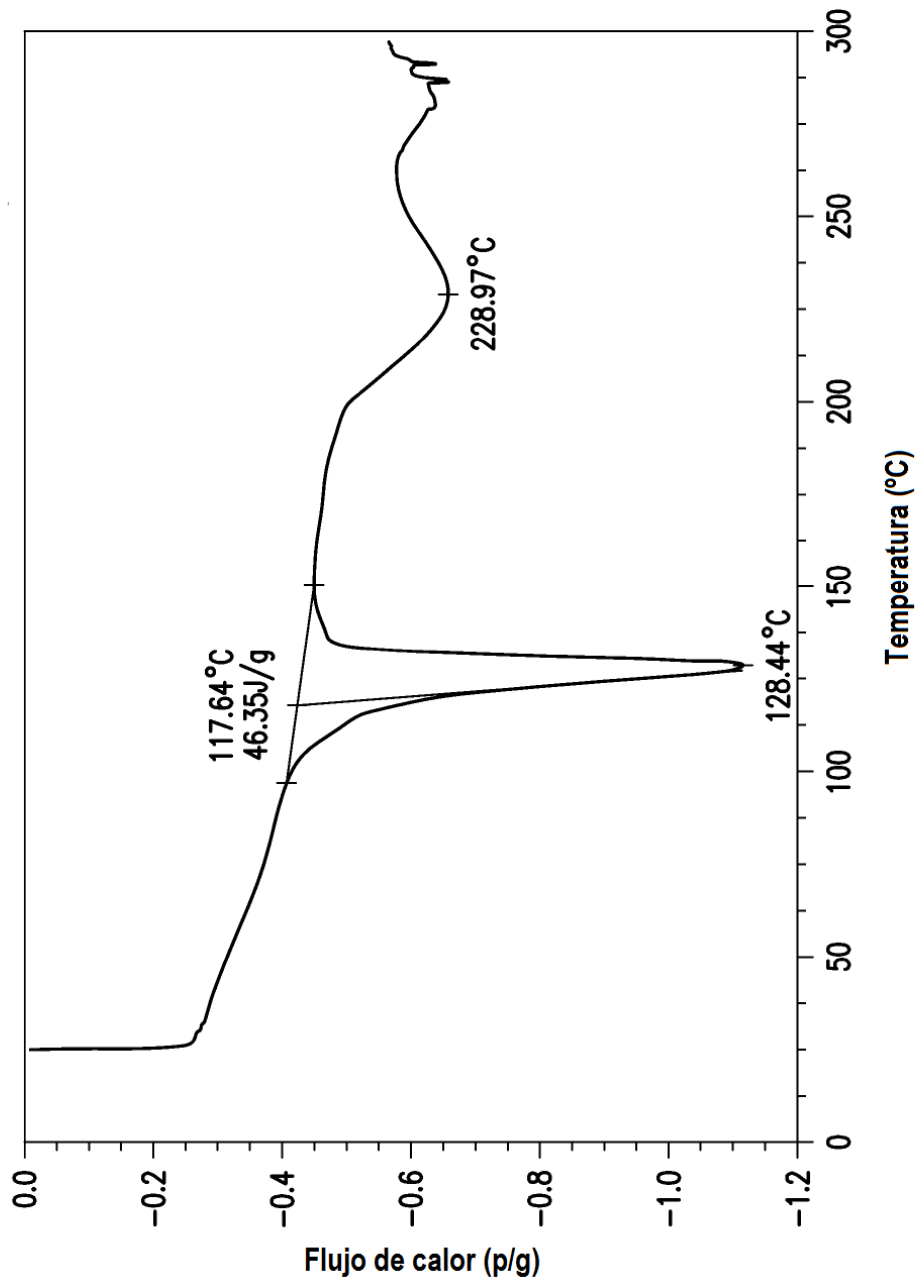


FIG.19

Dos barridos de XRPD de la Forma de Fosfato B del Ejemplo 19-F con la Forma de Fosfato A del Ejemplo 19-F para comparación

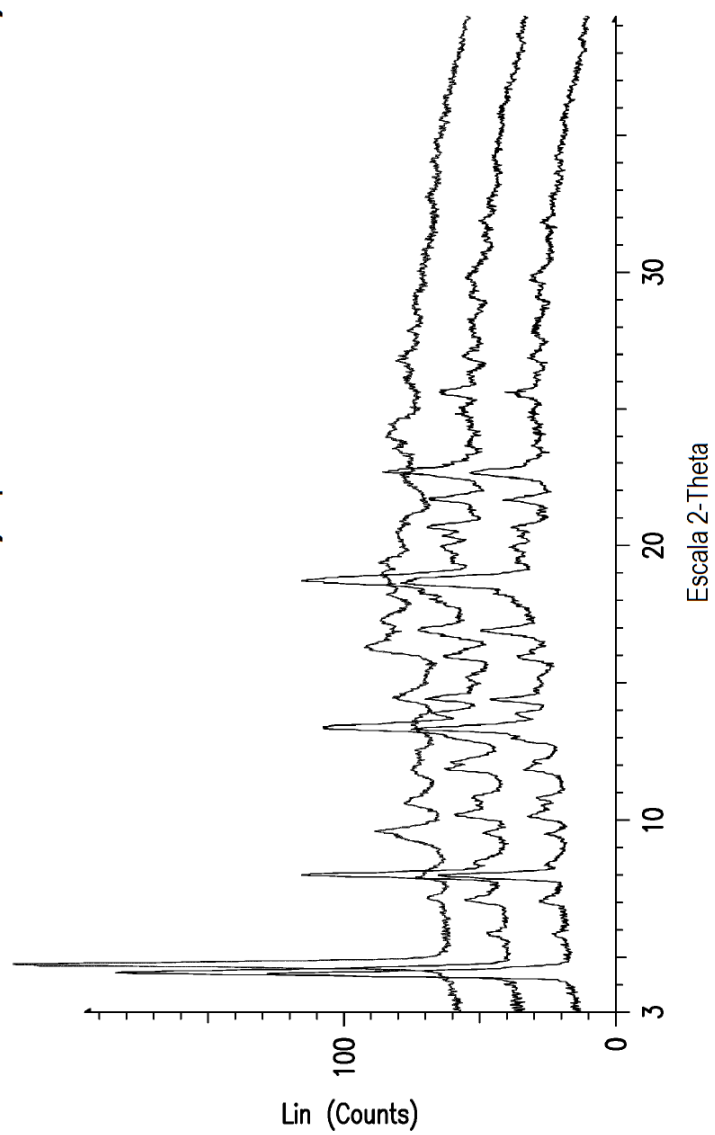


FIG.20

DSC hermética de la Forma de Fosfato B del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 10°C/minuto)

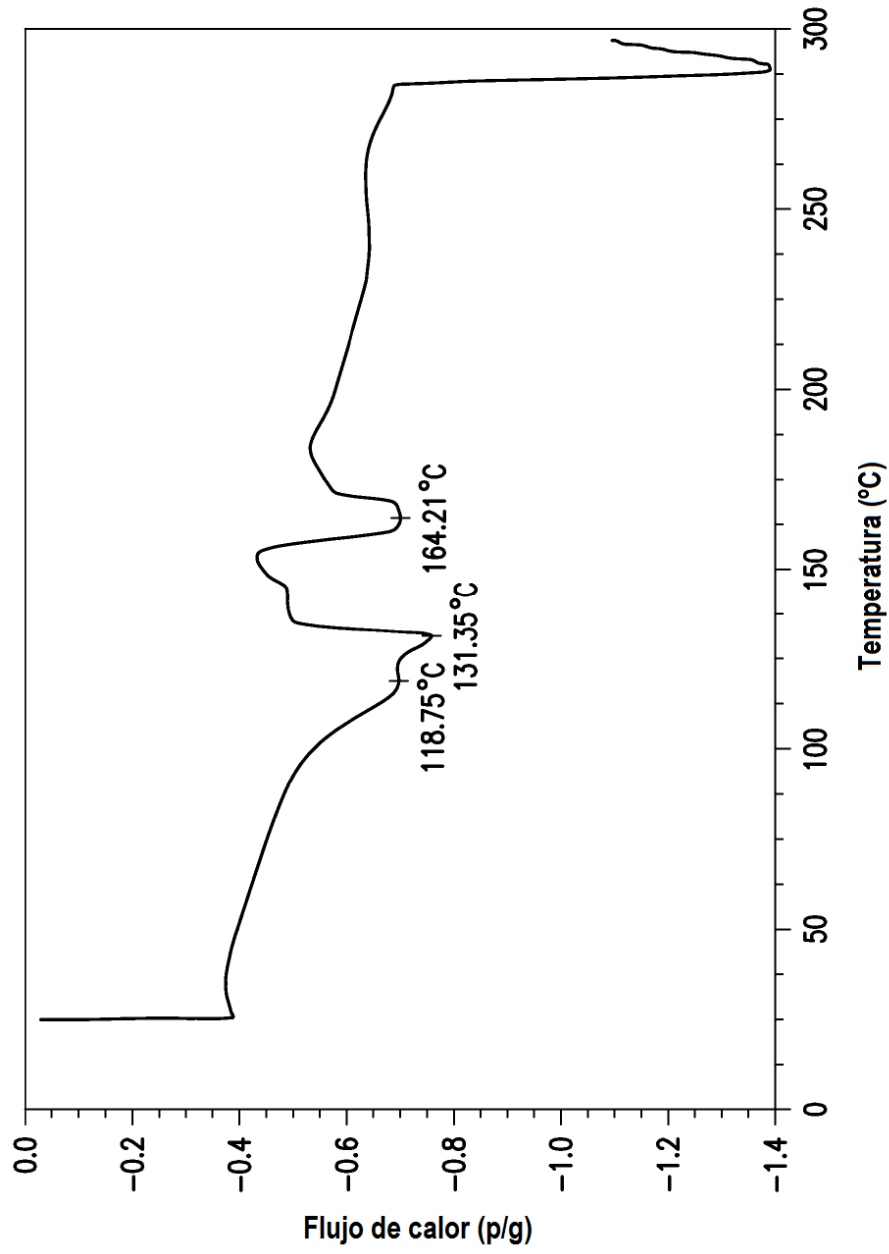


FIG.21

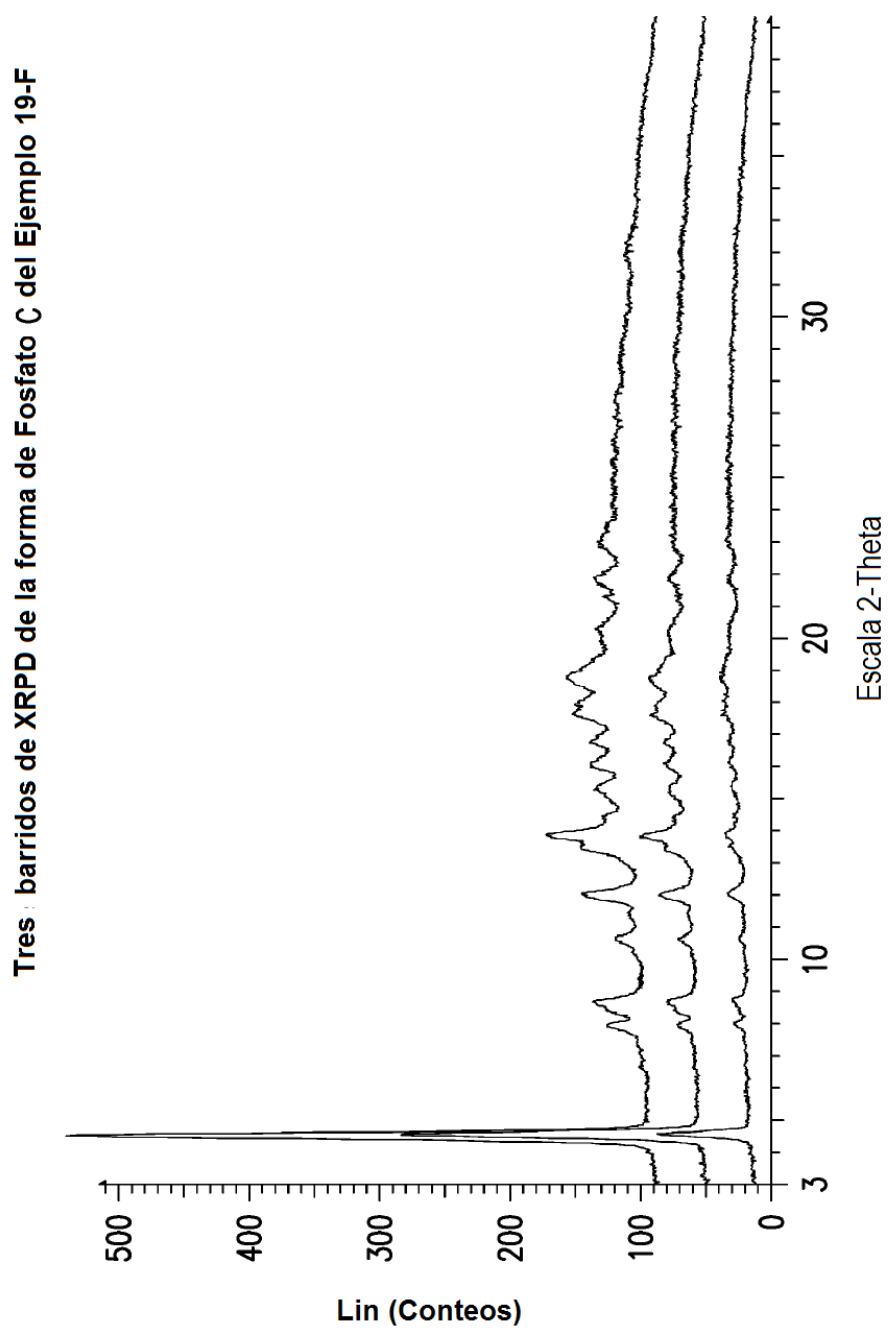


FIG.22

DSC no hermética de la Forma de Fosfato C del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 10°C/minuto)

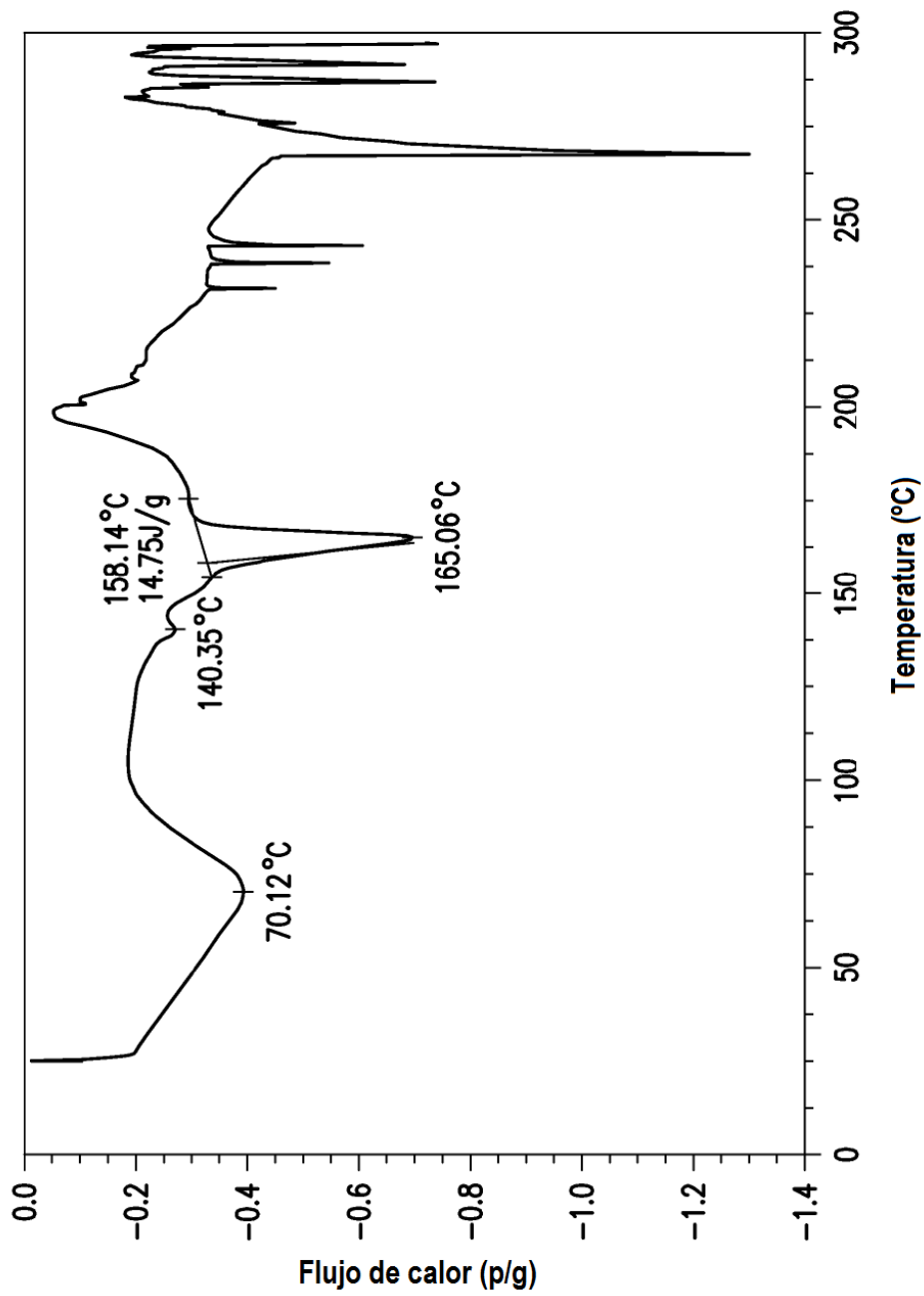


FIG.23

TGA de la Forma de Fosfato C del Ejemplo 19-F (velocidad de calentamiento de 10° C/minuto)

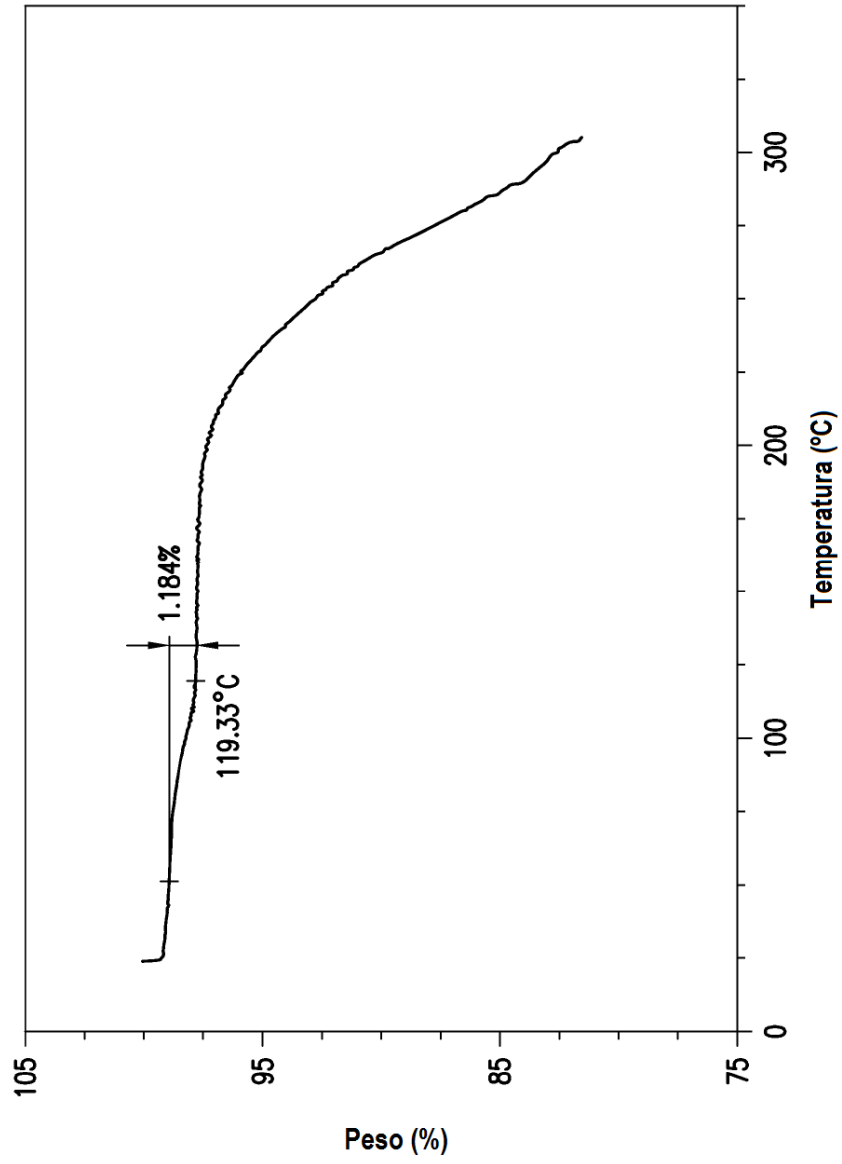


FIG.24

Comparación de las formas amorfa, de clorhidrato, y de fosfato del Ejemplo 19-F del AUC

del plasma, medida después de la PK de rata

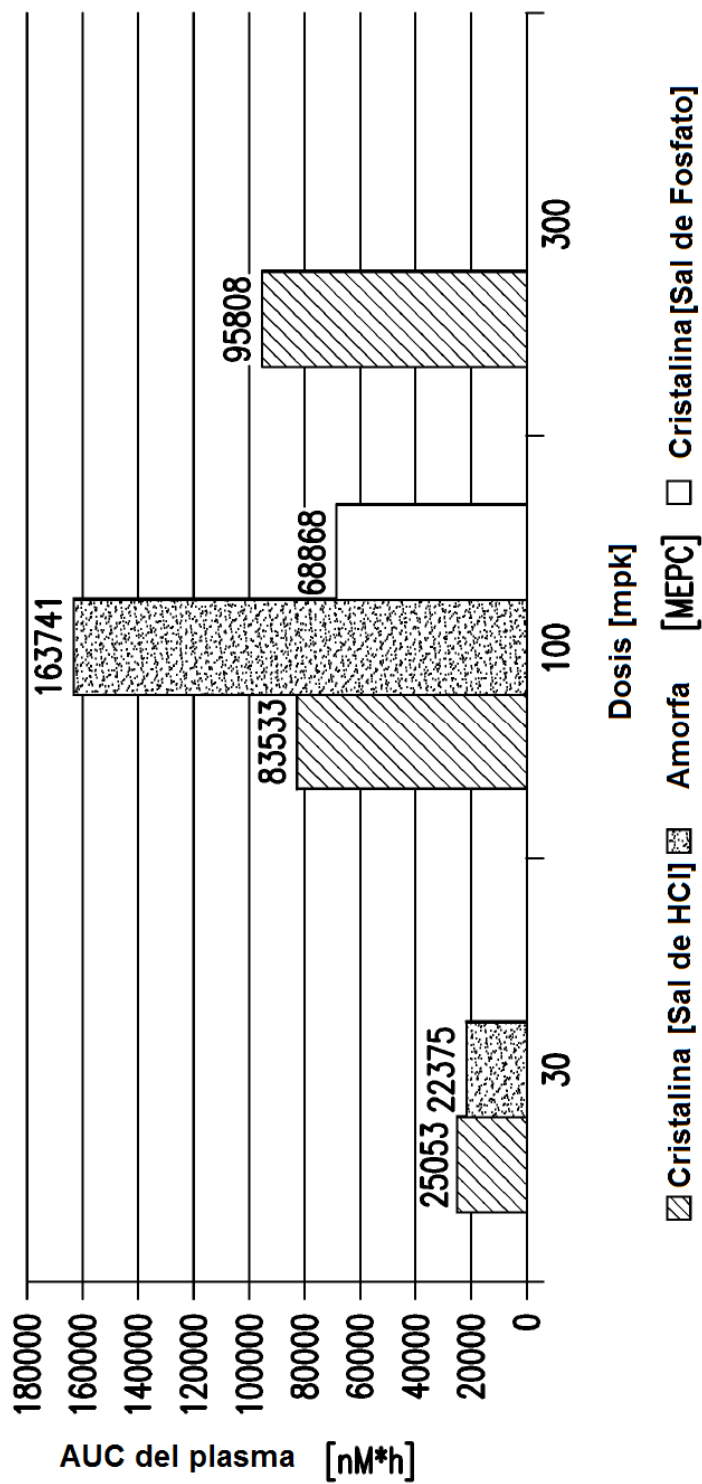


FIG. 25

XRPD del Ejemplo 55-G a partir de EtOAc al 10 % en heptano

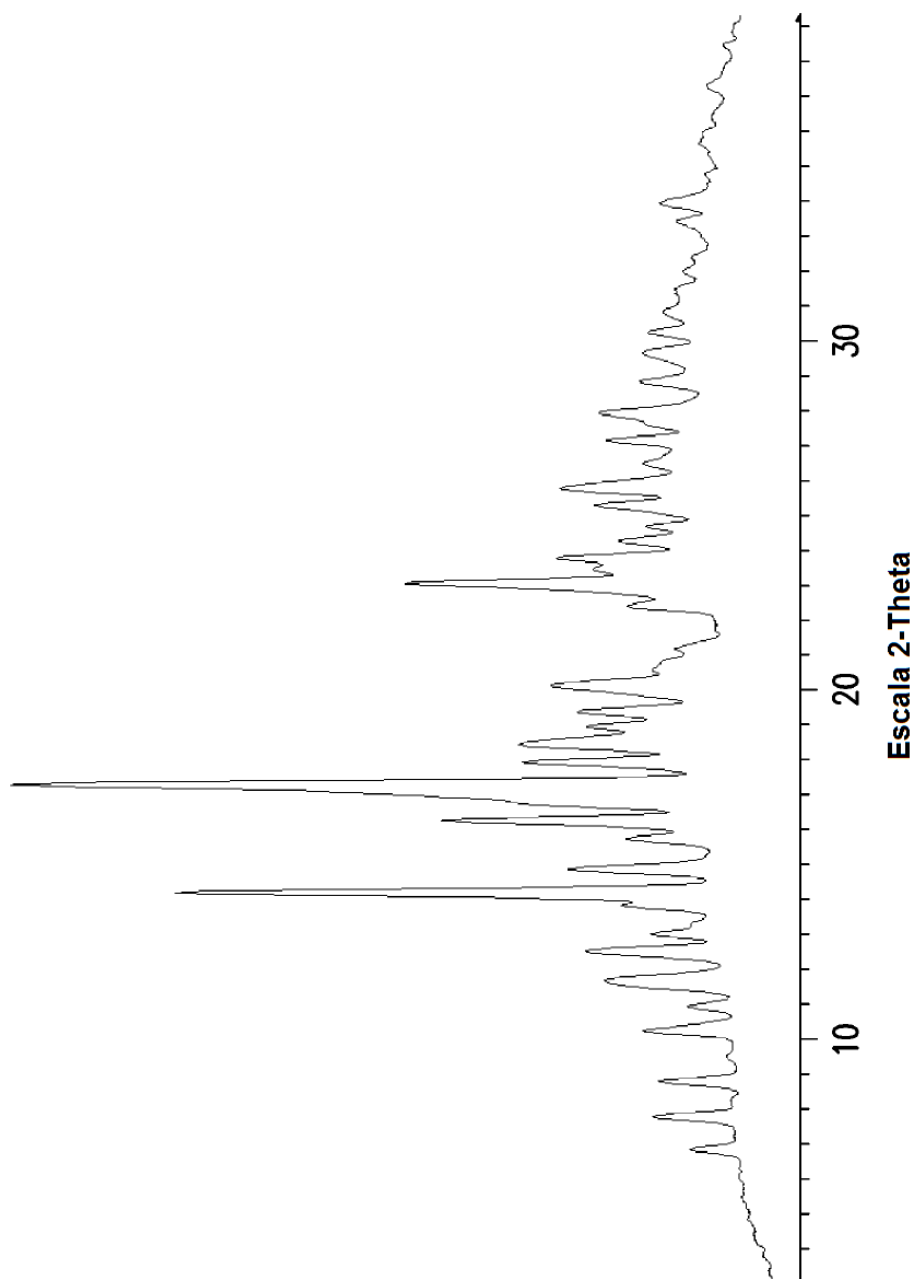


FIG.26

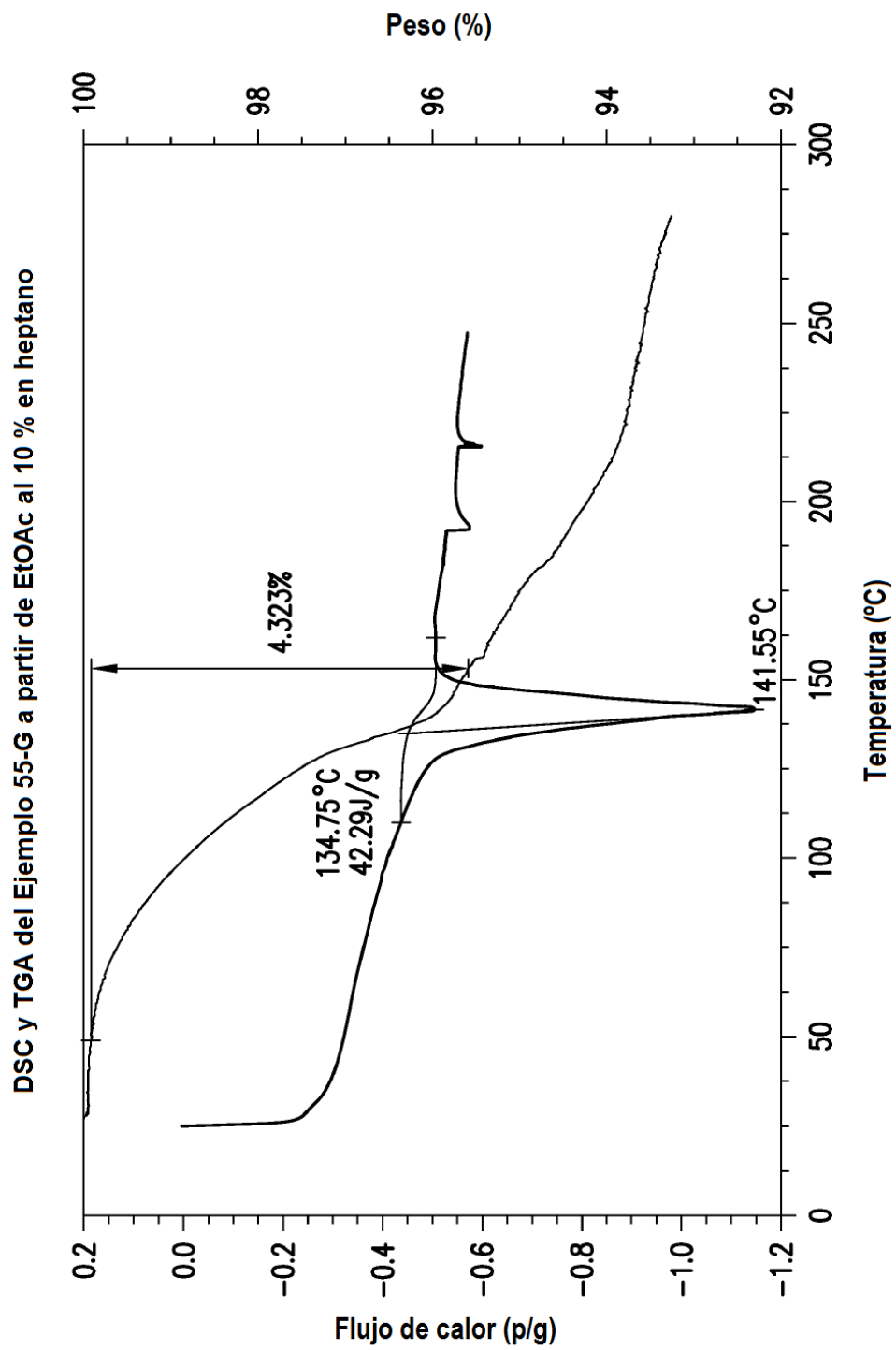


FIG.27

XRPD del Ejemplo 55-G a partir de MeOH al 50 % en agua

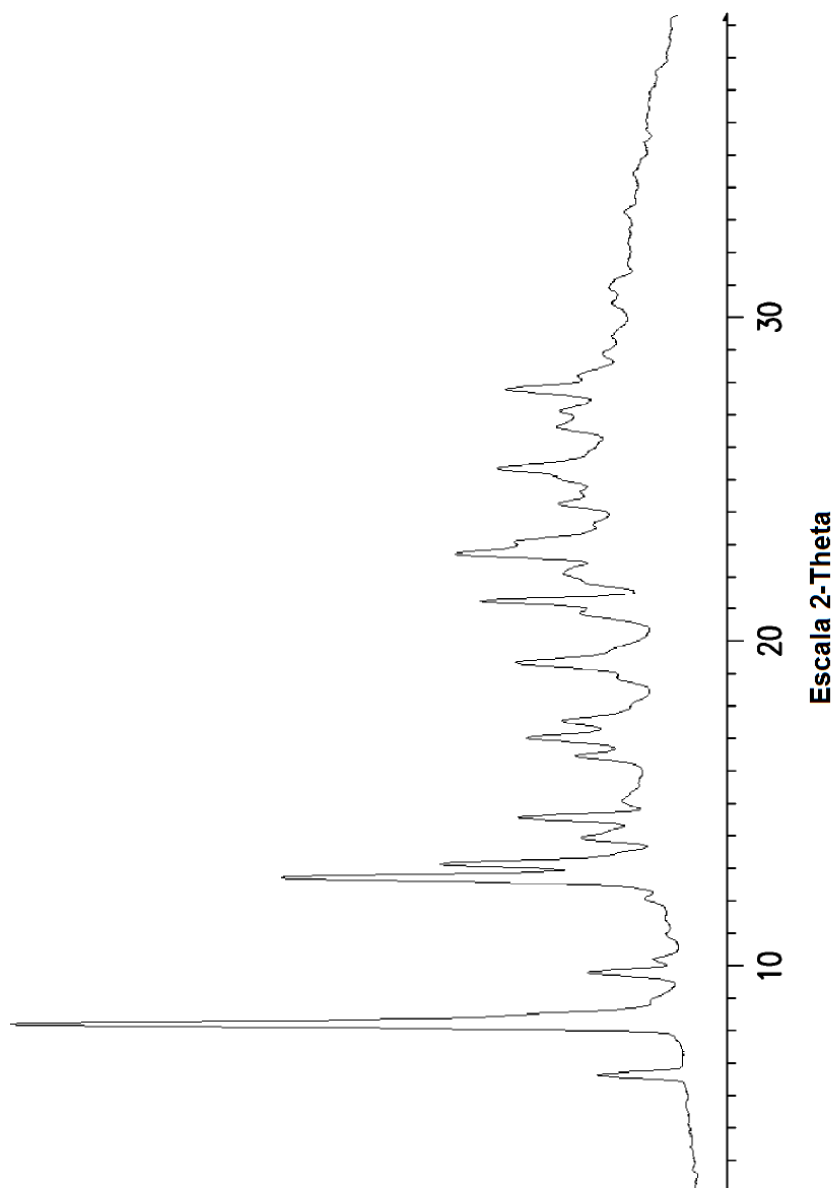


FIG.28

DSC y TGA del Ejemplo 55-G a partir de MeOH al 50 % en agua, que muestra una pérdida de peso del 6.6 %

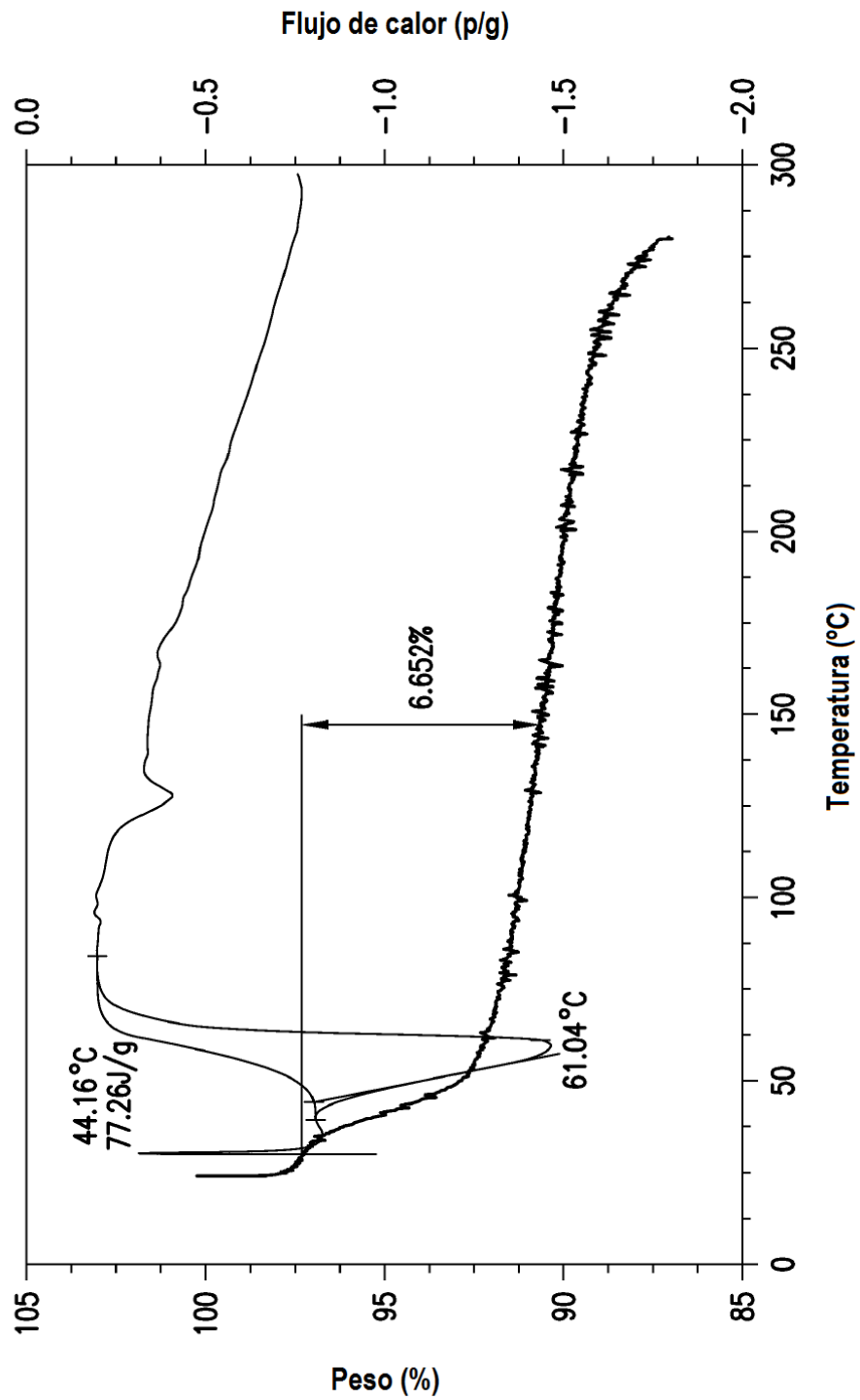


FIG.29

DSC en bandeja sellada del Ejemplo 55-G a partir de MeOH al 50 % en agua, que muestra el punto de fusión verdadero

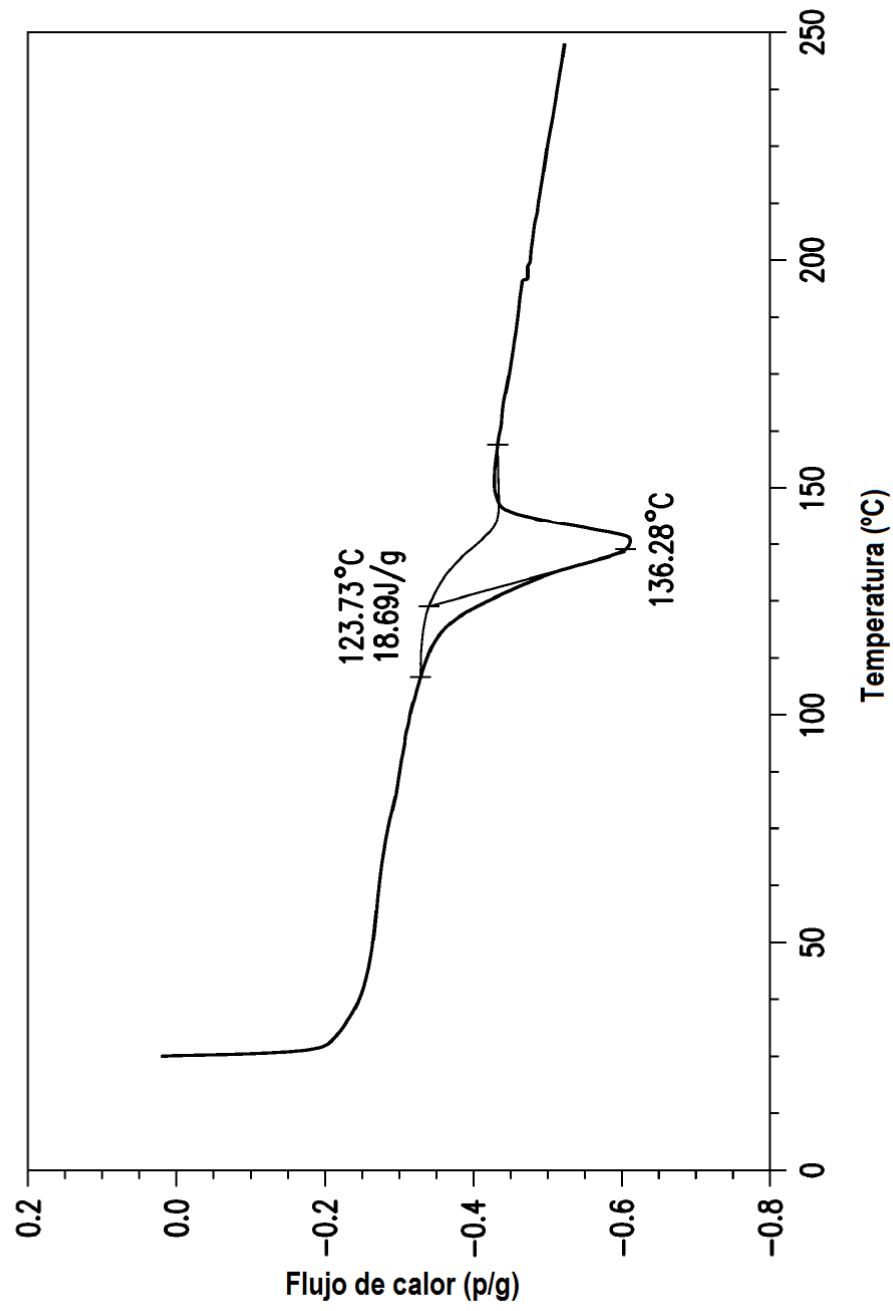
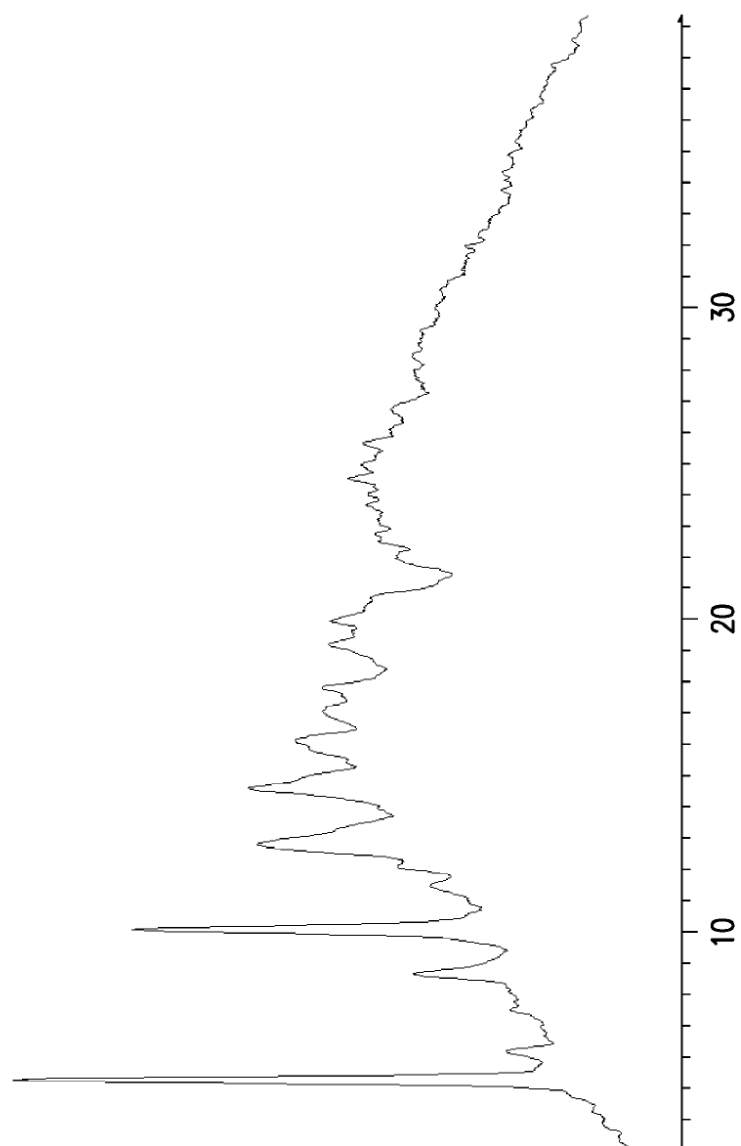


FIG.30

XRPD del sulfato del Ejemplo 55-G



Escala 2-Theta

FIG.31

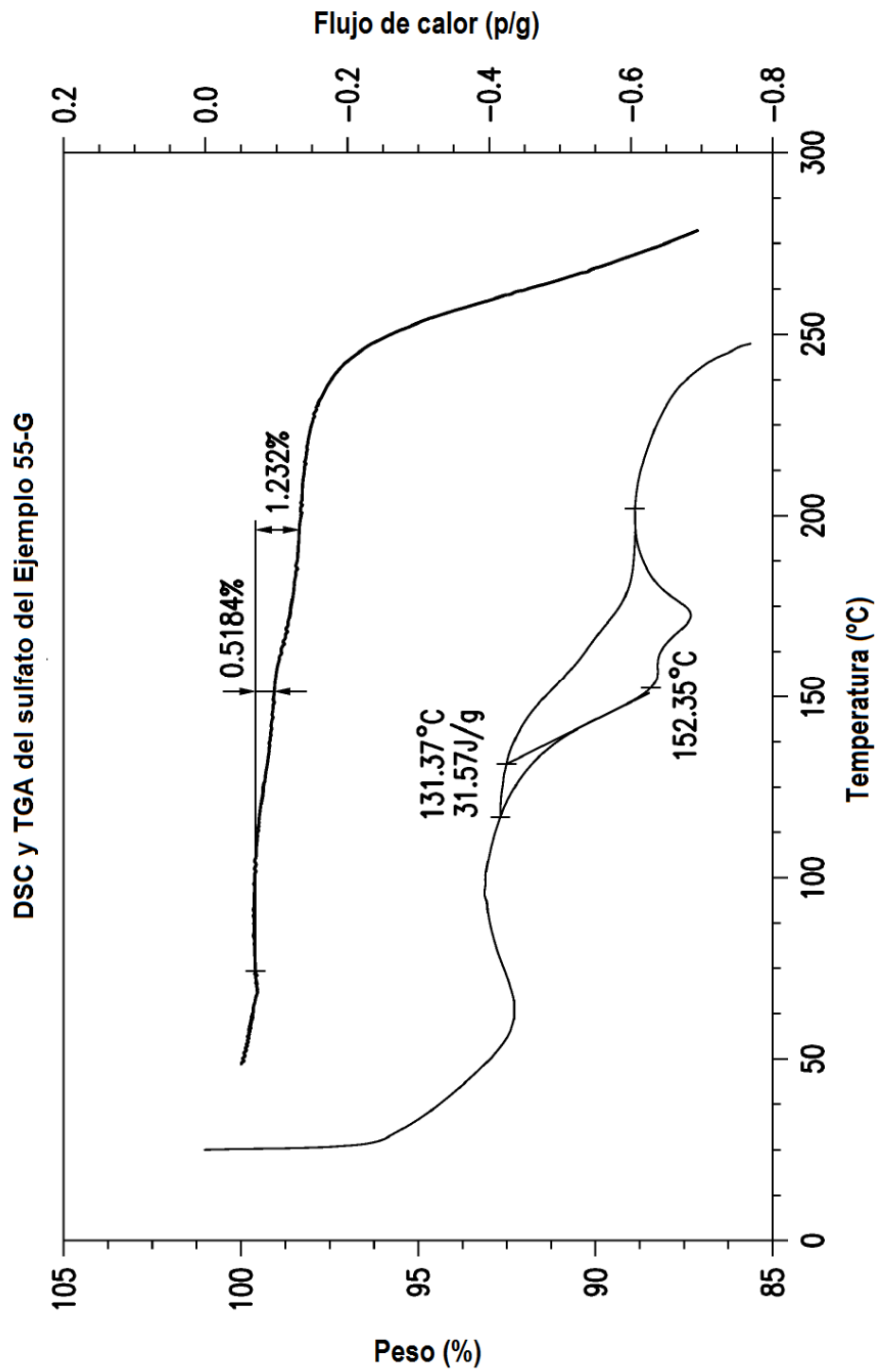
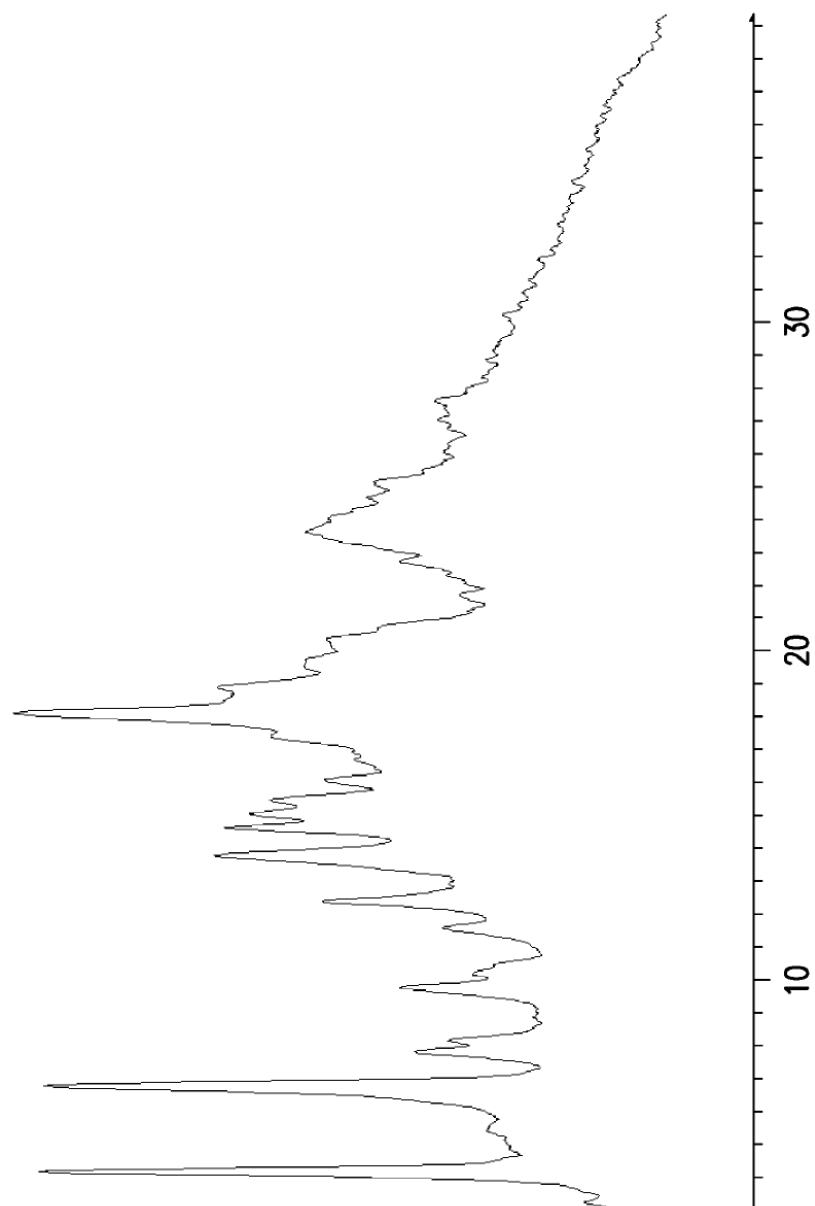


FIG.32

XRPD del tosilato del Ejemplo 55-G



Escala 2-Theta

FIG.33

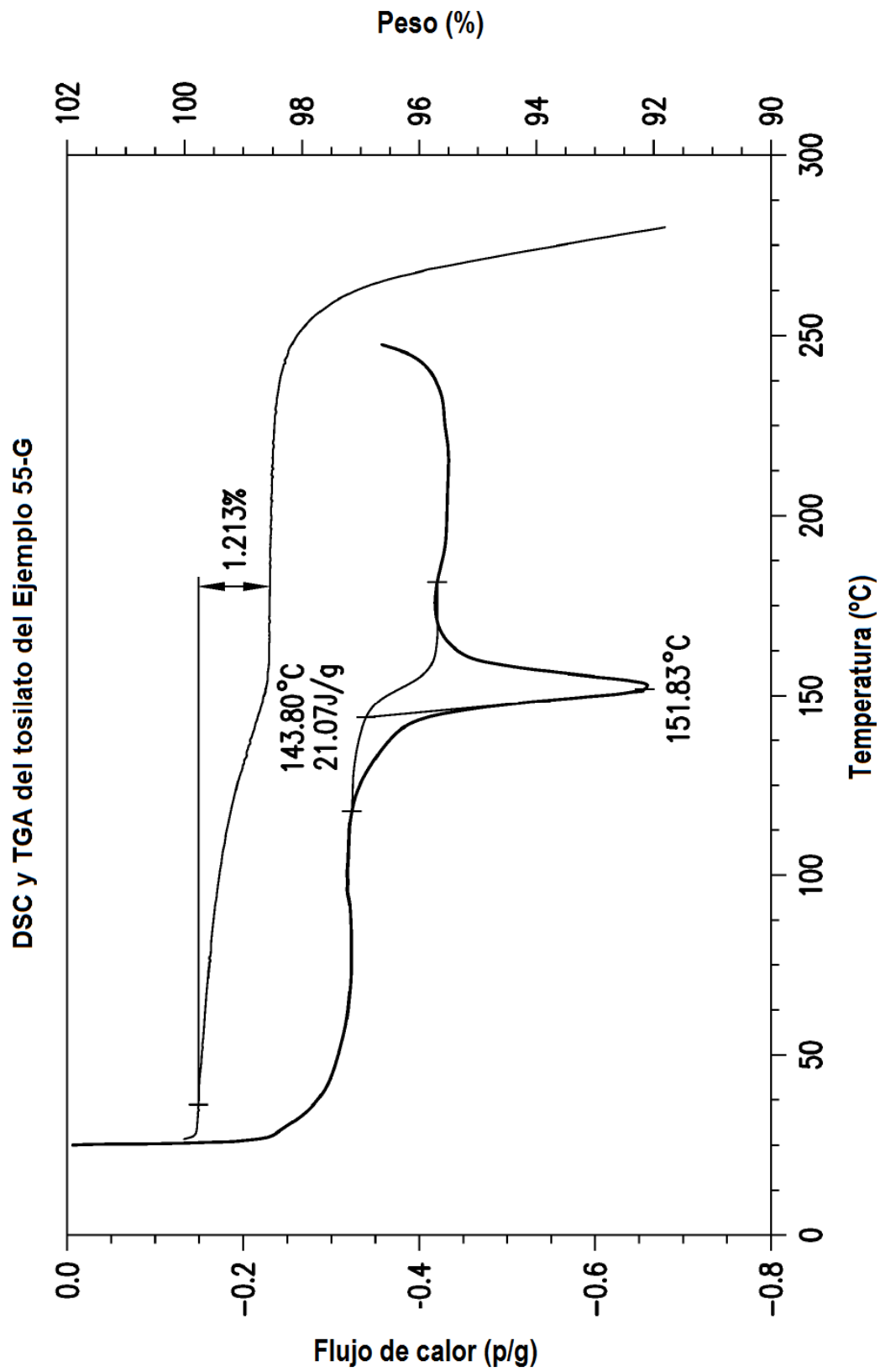
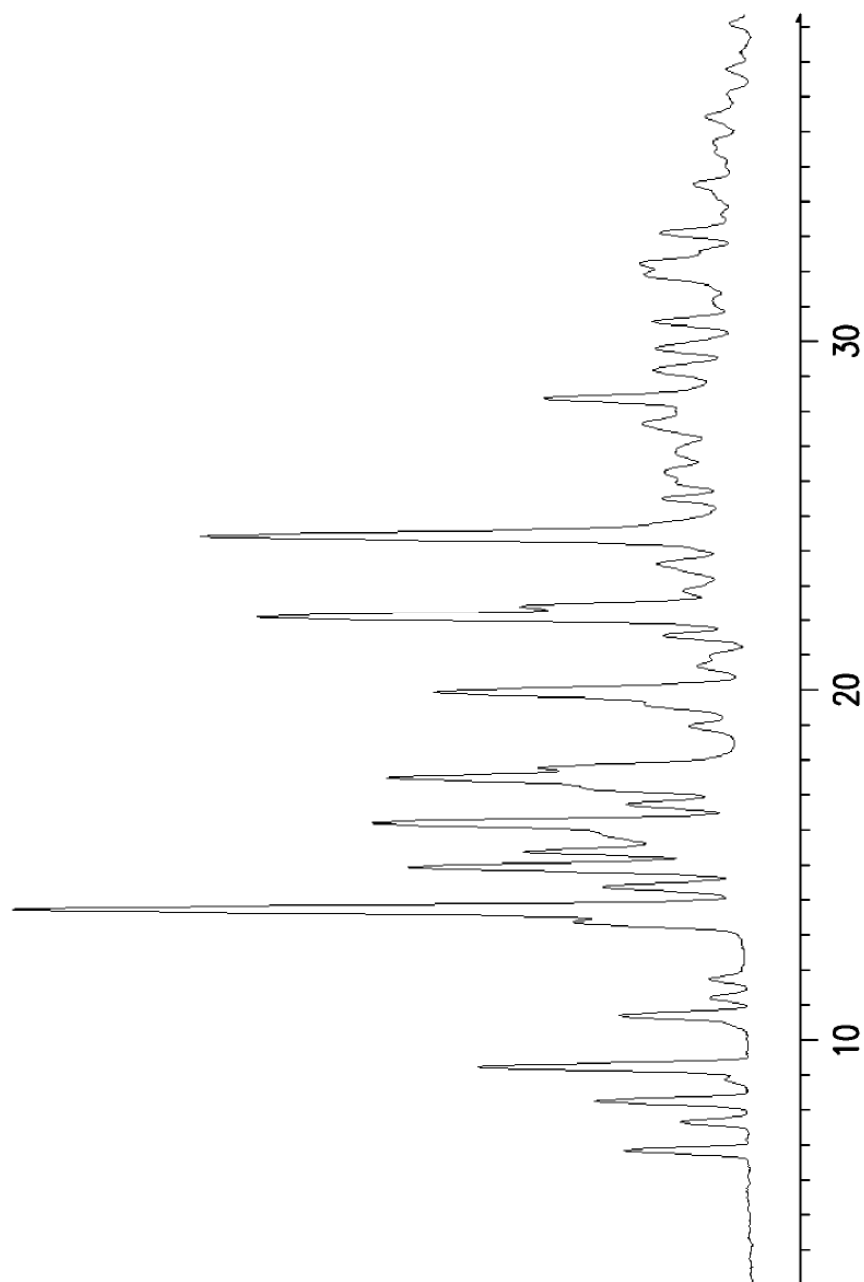


FIG.34

XRPD del besilato del Ejemplo 55-G



Escala 2-Theta

FIG.35

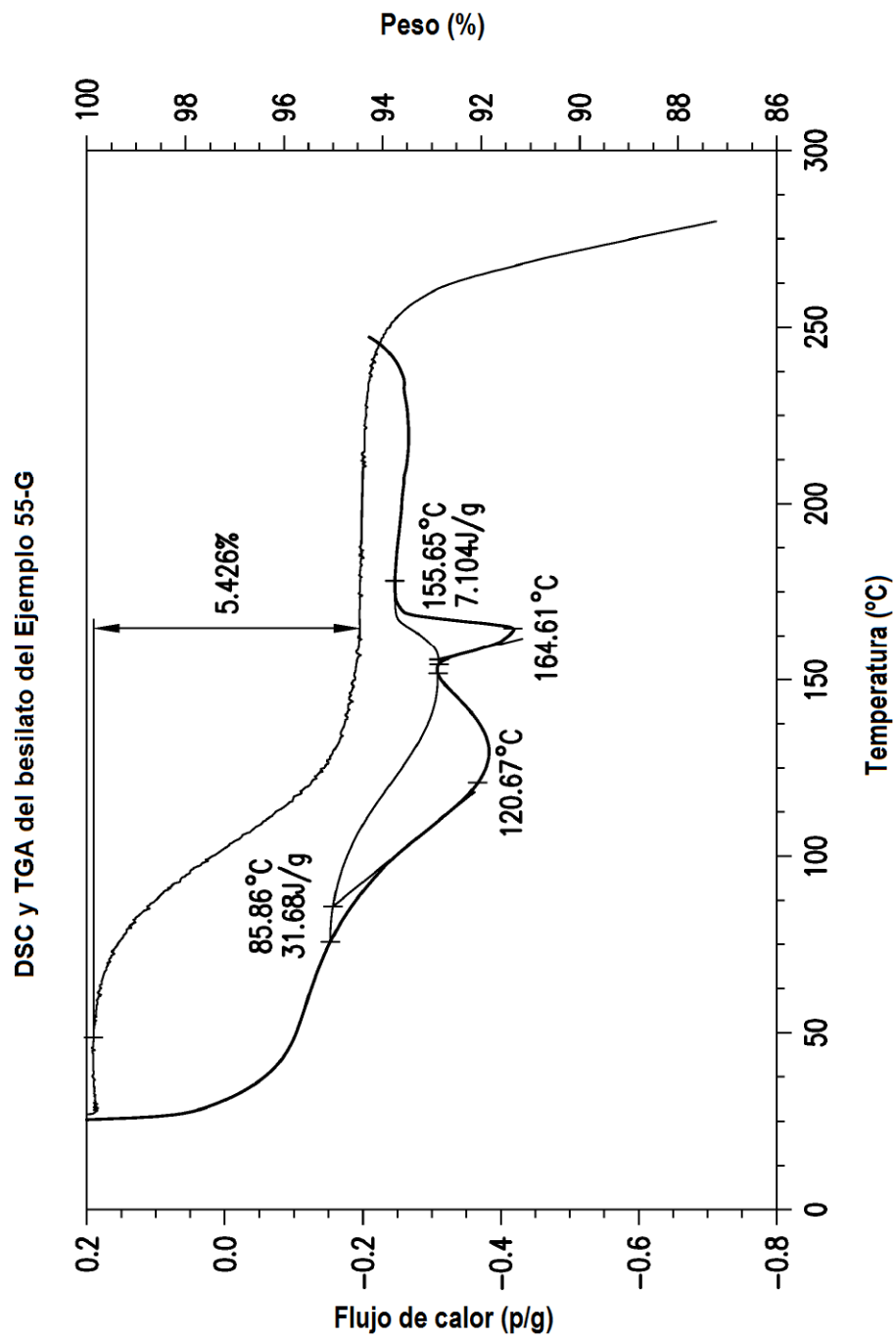
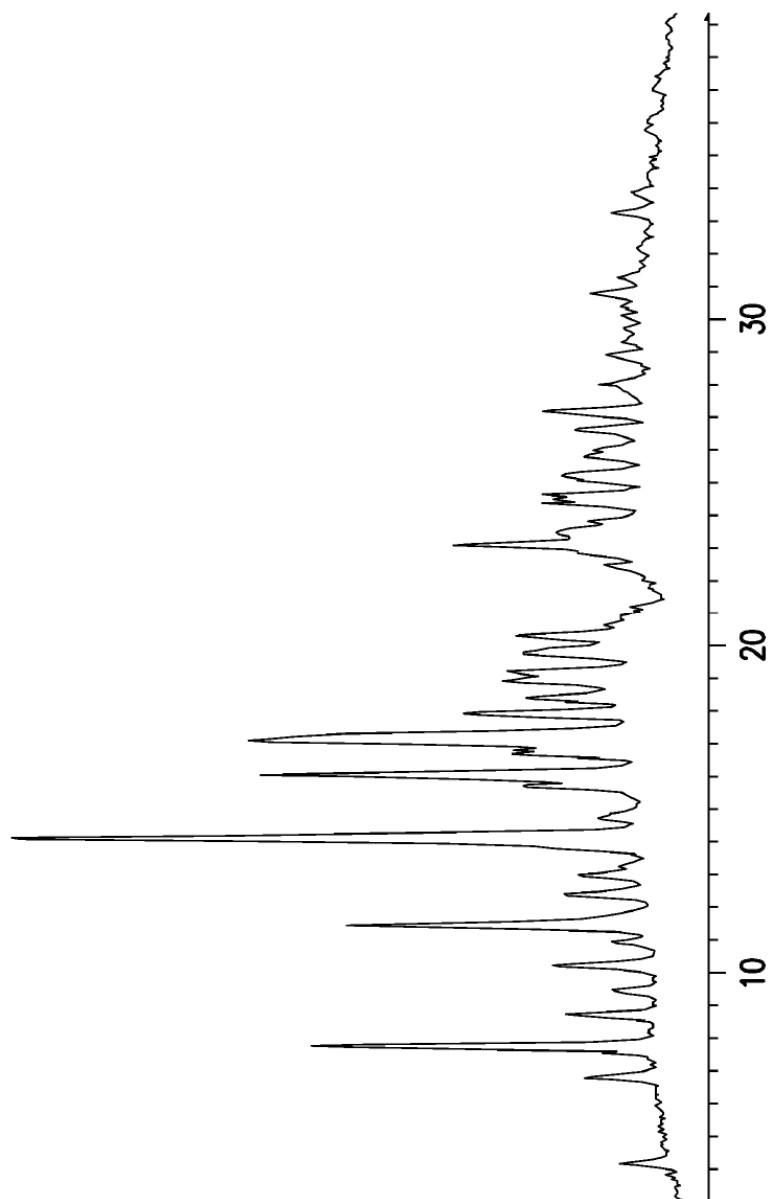


FIG.36

XRPD del solvato de MTBE del Ejemplo 55-G



Escala 2-Theta

FIG.37

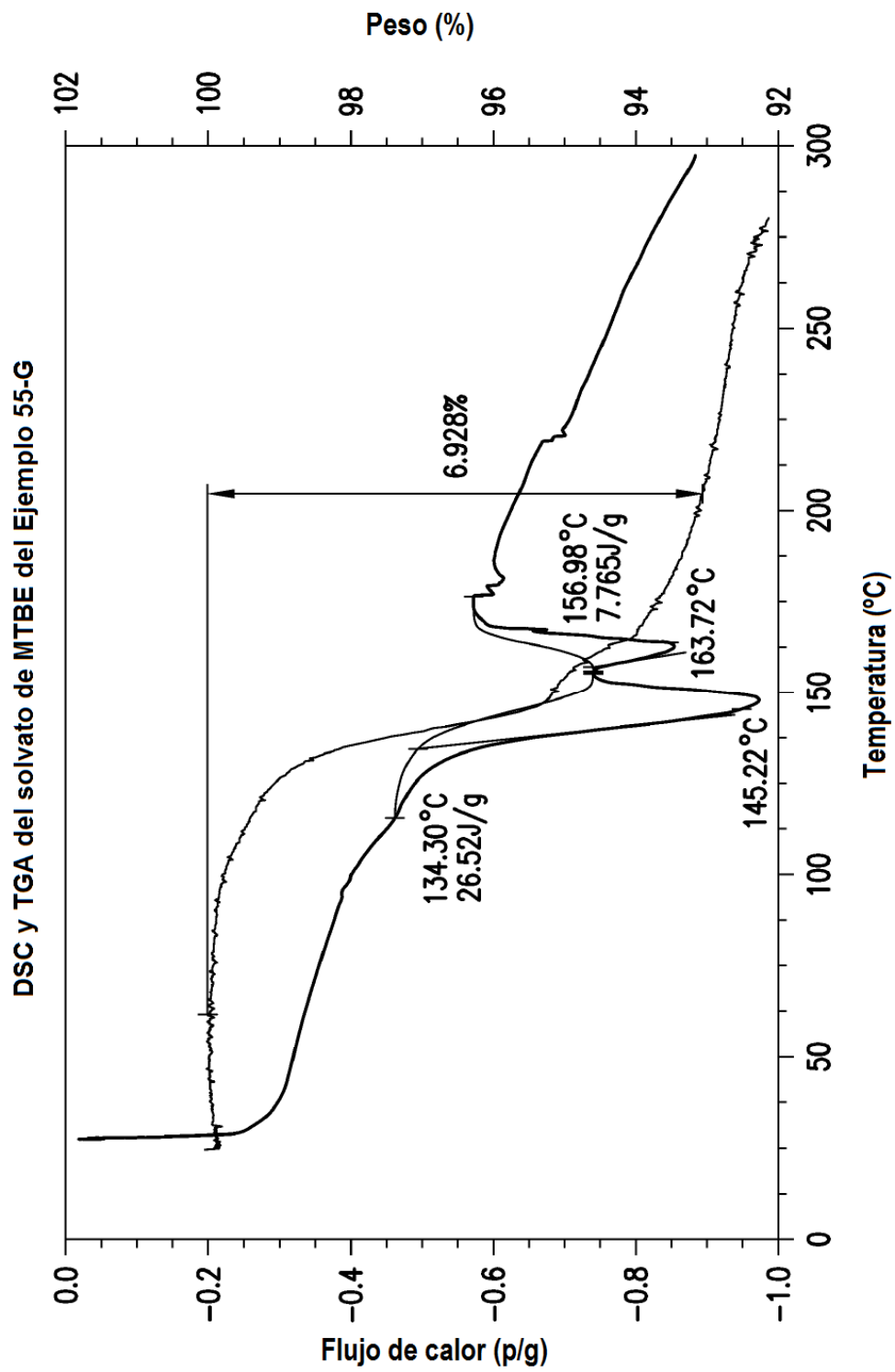


FIG.38

Comparación de las diferentes formas del Ejemplo 55-G del AUC del plasma, medida después de la PK de rata

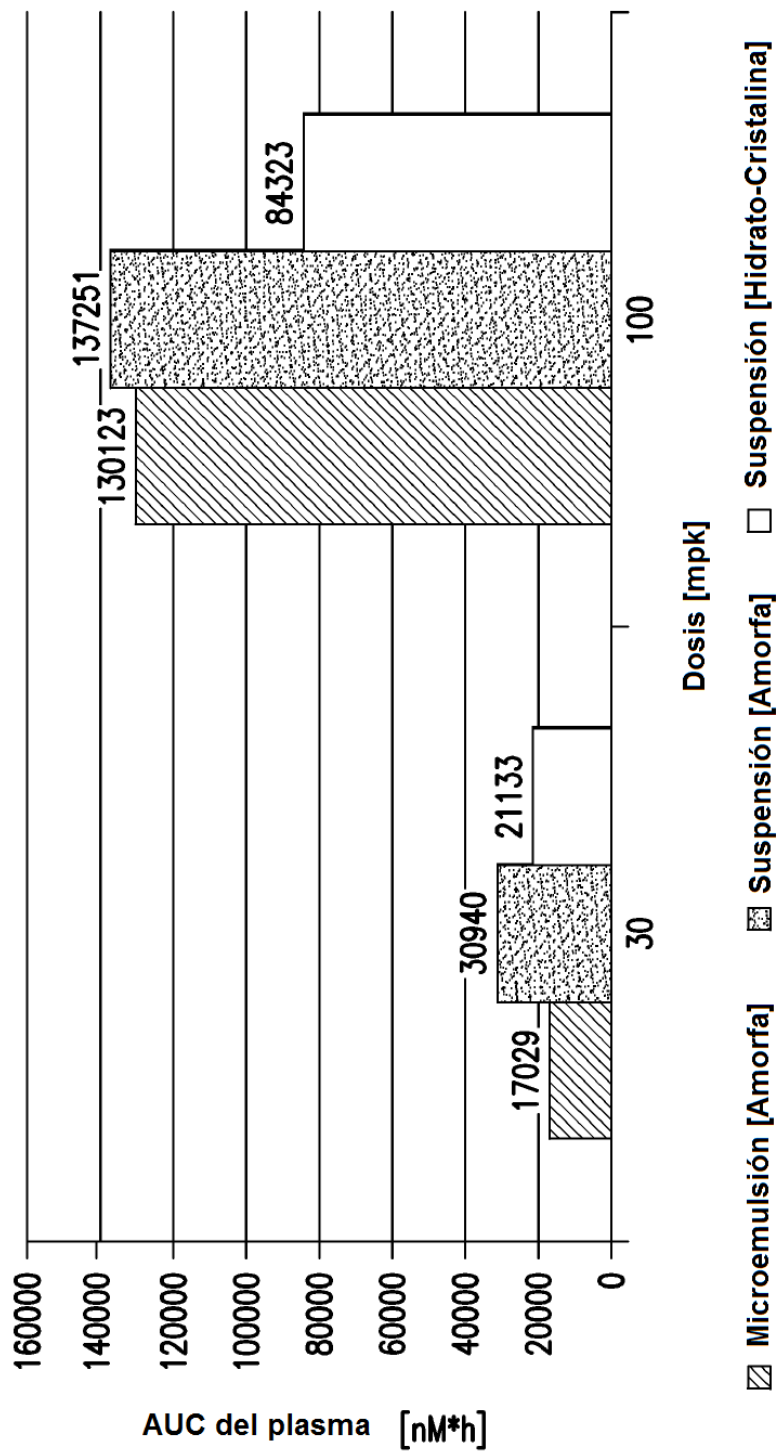


FIG.39