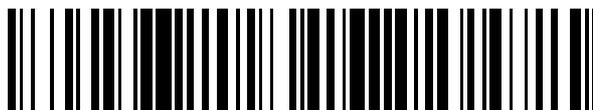


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 155**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 19/00** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 16176059 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 3112366**

54 Título: **Moduladores de P2X7**

30 Prioridad:

**14.03.2013 US 201361785530 P**

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

**03.05.2018**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**ALCAZAR VACA, MANUEL JESUS;  
ANDRES GIL, JOSE IGNACIO;  
LETAVIC, MICHAEL A.;  
RUDOLPH, DALE A.;  
SHIREMAN, BROCK T.;  
STENNE, BRICE M. y  
ZIFF, JEANNIE M.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 666 155 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).

**Moduladores de P2X7****Descripción****5 Referencia a solicitudes de patente relacionadas**

La presente solicitud reclama prioridad sobre la solicitud de EE.UU. n.º 61/785.530 presentada el 14 de marzo de 2013.

**10 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que tienen propiedades de modulación de P2X7, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procesos químicos para preparar estos compuestos y a su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del receptor P2X7 en animales, en particular en seres humanos.

**Antecedentes de la invención**

El receptor P2X7 es un canal iónico dependiente de ligando y está presente en diversos tipos de células, en gran parte las que se sabe que están involucradas en el proceso inflamatorio y/o inmunitario, específicamente, macrófagos y monocitos en la periferia y, predominantemente, en células gliales (microglía y astrocitos) del SNC. (Duan y Neary, *Glia* 2006, 54, 738–746; Skaper et al., *FASEB J* 2009, 24, 337–345; Surprenant y North, *Annu. Rev. Physiol.* 2009, 71, 333–359). La activación del receptor P2X7 por nucleótidos extracelulares, en particular trifosfato de adenosina, conduce a la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-18 (Muller, et. al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011, 44, 456–464), formación de células gigantes (macrófagos/células microgliales), desgranulación (mastocitos) y eliminación de L-selectina (linfocitos) (Ferrari et al., *J. Immunol.* 2006, 176, 3877–3883; Surprenant and North, *Annu. Rev. Physiol.* 2009, 71, 333–359). Los receptores P2X7 también se localizan en células presentadoras de antígenos (queratinocitos, células acinares salivales (células parótidas)), hepatocitos, eritrocitos, células eritroleucémicas, monocitos, fibroblastos, células de la médula ósea, neuronas y células mesangiales renales.

La importancia de P2X7 en el sistema nervioso surge principalmente a partir de experimentos utilizando ratones defectivos en PX27. Estos ratones demuestran el papel de P2X7 en el desarrollo y mantenimiento del dolor, ya que estos ratones estaban protegidos del desarrollo tanto del dolor inflamatorio inducido por adyuvante como del dolor neuropático inducido por la ligadura parcial del nervio (Chessell et al., *Pain* 2005, 114, 386–396). Además, los ratones defectivos en P2X7 también exhiben un fenotipo antidepresivo basado en la inmovilidad reducida en las pruebas de natación forzada y de suspensión por la cola (Basso et al., *Behav. Brain Res.* 2009, 198, 83–90.). Por otra parte, la ruta de P2X7 está ligada a la liberación de la citocina proinflamatoria, IL-1 $\beta$ , que se ha vinculado a la precipitación de los trastornos del estado de ánimo en seres humanos (Dantzer, *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2009, 29, 247–264; Capuron y Miller, *Pharmacol. Ther.* 2011, 130, 226–238). Además, en modelos murinos de enfermedad de Alzheimer, P2X7 se reguló por aumento alrededor de las placas amiloides, lo que indica una función de este objetivo en dicha patología también (Parvathenani et al., *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 13309–13317). La US 2008/275052 divulga compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos para tratar afecciones asociadas con la actividad de p38 quinasa. El documento WO2010/125101 divulga compuestos que se piensa modulan la función del receptor P2X7 y que son capaces de antagonizar con los efectos de ATP en el receptor P2X7.

En vista de la importancia clínica de P2X7, la identificación de compuestos que modulan la función del receptor P2X7 representa un camino atractivo en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Tales compuestos se proporcionan en el presente documento.

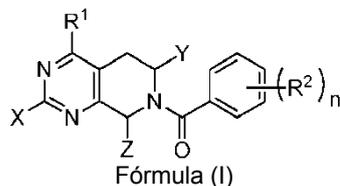
**Sumario de la invención**

La invención se refiere a las realizaciones generales y preferentes definidas, respectivamente, por las reivindicaciones independientes y dependientes adjuntas, que se incorporan por referencia en el presente documento. Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste de :

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;  
 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;  
 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;  
 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina; y  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (I):

5



10 en la que:

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, perhaloalquilo, alcoxí C<sub>1-3</sub> y perhaloalcoxí;

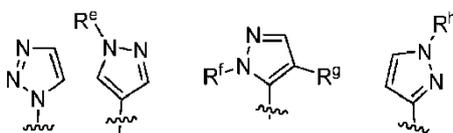
n es un número entero de 0-3;

15 X se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>, perfluoroalquilo, -NH<sub>2</sub>, y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

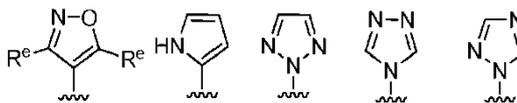
Y y Z son independientemente H o CH<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

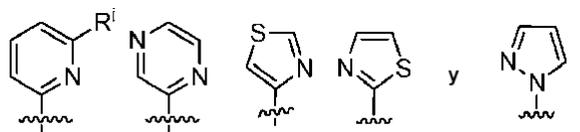
20



25



30



35

R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

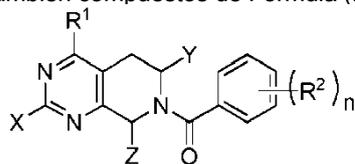
R<sup>g</sup> es H, F, o perfluoroalquilo;

R<sup>h</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o perfluoroalquilo; y R<sup>i</sup> es H o halo; o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

40

En el presente documento se describen también compuestos de Fórmula (Ia):

45



50

Fórmula (Ia)

en la que:

R<sup>2</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, o perhaloalquilo;

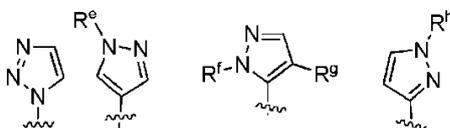
55 n es un número entero de 0-4;

X es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, perfluoroalquilo, -NH<sub>2</sub> o -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;

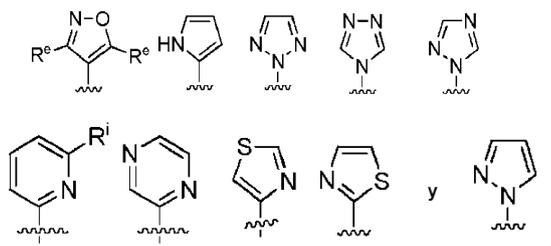
Y y Z son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

60



65



5

10

R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>g</sup> es H, F, o perfluoroalquilo;

R<sup>h</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o perfluoroalquilo; y

R<sup>i</sup> es H o halo; o

15 sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (Ia).

Otras formas de realización se proporcionan mediante las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) o (Ia), profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia), y metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I) o (Ia).

20

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (Ia) es un compuesto seleccionado entre las especies descritas o ilustradas en la descripción detallada a continuación.

25

También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección médica mediadas por la actividad del receptor P2X7, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento

30

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención comprenden una cantidad farmacéuticamente aceptable de al menos un compuesto de acuerdo con la invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35

Las realizaciones químicas de la presente invención son útiles como moduladores de los receptores P2X7. Por tanto, en el presente documento se describen compuestos para su uso en un método de modular la actividad del receptor P2X7, incluyendo cuando dicho receptor está en un sujeto.

40

En un aspecto, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece de o se le ha diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7 descrito en la presente.

45

También se describe en el presente documento un método de estudio de compuestos marcados isotópicamente en estudios metabólicos (preferiblemente con <sup>14</sup>C), estudios de cinética de la reacción (con, por ejemplo <sup>2</sup>H o <sup>3</sup>H), técnicas de detección o de formación de imágenes [como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución en tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Por ejemplo, el compuesto marcado con <sup>18</sup>F o <sup>11</sup>C puede ser particularmente preferido para estudios PET o SPET.

Un objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de las metodologías convencionales y/o la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil a las mismas.

50

Realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

55

Otras realizaciones descritas en el presente documento incluyen métodos de fabricación de compuestos de Fórmula (I) o (Ia), sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) o (Ia), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) o (Ia), y metabolitos farmacéuticamente activos de fórmula (I) o (Ia).

### Descripción detallada de la invención

60

Esta invención se refiere a compuestos del grupo que consiste de:

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;

7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;

7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;

65

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;

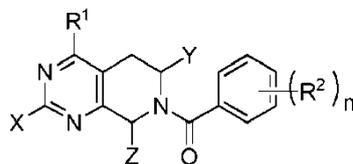
7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;

7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina; y  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (I):

5

10



Fórmula (I)

15 en la que:

cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, alquilo  $C_1-C_3$ , perhaloalquilo, alcoxí  $C_1-C_3$  y perhaloalcoxí;

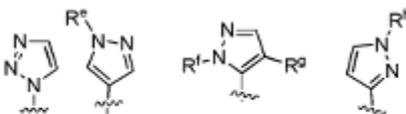
n es un número entero de 0-3;

20 X se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3$ , perfluoroalquilo,  $-NH_2$ , y  $-N(CH_3)_2$ ;

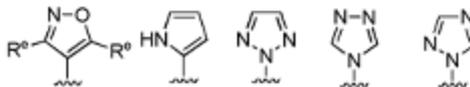
Y y Z son independientemente H o  $CH_3$ ;

$R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

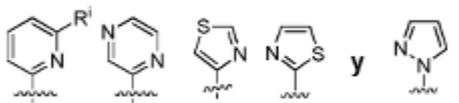
25



30



35



40

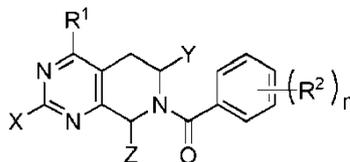
$R^e$  y  $R^f$  son H o alquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^g$  es H, F, o perfluoroalquilo;

$R^h$  es H, alquilo  $C_1-C_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  o perfluoroalquilo; y  $R^i$  es H o halo; o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

45 En el presente documento se describen también compuestos de Fórmula (Ia):

50



55

Formula (Ia)

en la que:

60

$R^2$  es H, halo, alquilo  $C_1-3$ , o perhaloalquilo;

n es un número entero de 0-4;

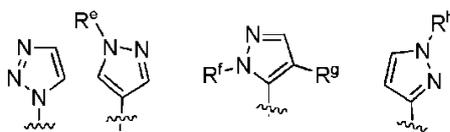
X es H, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_4$ , perfluoroalquilo,  $-NH_2$  o  $-N$  (alquilo  $C_1-3$ ) $_2$ ;

Y y Z son independientemente H o alquilo  $C_1-3$ ;

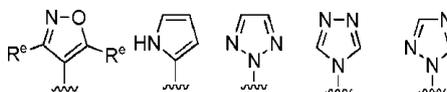
$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en:

65

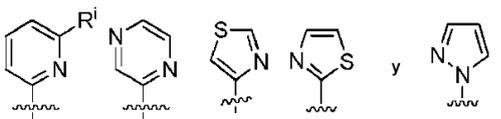
5



10



15



20

R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>g</sup> es H, F, o perfluoroalquilo;  
 R<sup>h</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o perfluoroalquilo; y  
 R<sup>i</sup> es H o halo; o  
 sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (Ia).

25

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es halo.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es halo y perfluoroalquilo.

30

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que n es 0-3 y 0-4, respectivamente.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que n es 2-3.

35

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que n es 2.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que n es 3.

40

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el que al menos un sustituyente R<sup>2</sup> está en la posición orto.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el que al menos un sustituyente R<sup>2</sup> está en la posición para.

45

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el que al menos un sustituyente R<sup>2</sup> está en la posición orto y al menos un sustituyente R<sup>2</sup> está en la posición meta.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el que al menos un sustituyente R<sup>2</sup> está en la posición orto y al menos un sustituyente R<sup>2</sup> está en la posición para.

50

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es Cl o F.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>.

55

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que n es 2 y R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> es Cl.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que n es 2 y R<sup>2</sup> es F y R<sup>2</sup> es Cl.

60

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que n es 2 y R<sup>2</sup> es Cl y R<sup>2</sup> es Cl o F.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el que n es 2, R<sup>2</sup> es Cl y está en la posición orto y R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub> está en la posición meta.

65

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el que n es 2, R<sup>2</sup> es Cl y está en la posición orto y R<sup>2</sup> es Cl está en la posición meta.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el que n es 2, R<sup>2</sup> es Cl y está en la posición orto y R<sup>2</sup> es Cl está en la posición para.

- 5 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el que n es 2, R<sup>2</sup> es F y está en la posición orto y R<sup>2</sup> es Cl está en la posición para.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que Y es H.

- 10 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que Y es CH<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, respectivamente.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que Y es CH<sub>3</sub>.

- 15 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que Y es H o CH<sub>3</sub>.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que Z es H.

- 20 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que Z es CH<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, respectivamente.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que Z es CH<sub>3</sub>.

- 25 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que Y y Z son H.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que Y es H y Z es CH<sub>3</sub>.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que Y es CH<sub>3</sub> y Z es H.

- 30 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que Y y Z son CH<sub>3</sub>.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que X es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>, o perfluoroalquilo.

- 35 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia), en la que X es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, o perfluoroalquilo.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que X es H, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>.

- 40 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia), en la que X es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que X es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

- 45 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia), en la que X es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que X es H.

- 50 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que X es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia), en la que X es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que X es CH<sub>3</sub>.

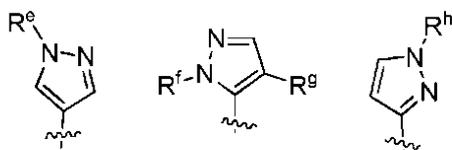
- 55 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que X es H o CH<sub>3</sub>.

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que donde R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

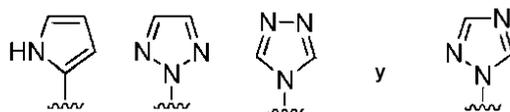
60

65

5

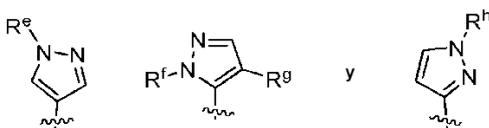


10



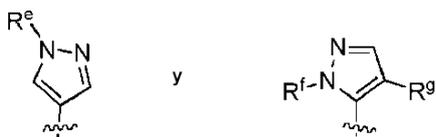
También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que donde  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en:

15



Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que donde  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en:

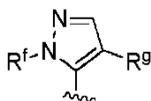
20



25

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que donde  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en:

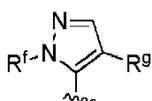
30



35

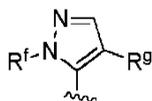
También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en la que  $R^f$  y  $R^g$  son H y  $R^1$  es

40



También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el X, Y, Z,  $R^f$  y  $R^g$  son H, n es 2,  $R^2$  está en la posición orto y es Cl,  $R^2$  está en la posición meta y es Cl y  $R^1$  es

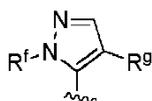
45



50

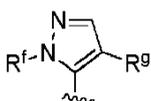
También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el Y, Z,  $R^f$  y  $R^g$  son H, X es  $CH_3$ , n es 2,  $R^2$  está en la posición orto y es Cl,  $R^2$  está en la posición meta y es  $CF_3$  y  $R^1$  es

55



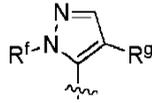
También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el Z,  $R^f$  y  $R^g$  son H, X e Y son  $CH_3$ , n es 2,  $R^2$  está en la posición orto y es Cl,  $R^2$  está en la posición meta y es  $CF_3$  y  $R^1$  es

60



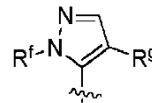
5 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el Z, R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> son H, X e Y son CH<sub>3</sub>, n es 2, R<sup>2</sup> está en la posición orto y es Cl, R<sup>2</sup> está en la posición meta y es Cl y R<sup>1</sup> es

10



15 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), en el Z, R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> son H, X e Y son CH<sub>3</sub>, n es 2, R<sup>2</sup> está en la posición orto y es F, R<sup>2</sup> está en la posición meta y es Cl y R<sup>1</sup> es

20



25 También se describe en el presente documento un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los presentados en la Tabla 1:

30

35

40

45

50

55

60

65

70

Tabla 1. Compuestos de Fórmula (I) o (Ia)

	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
5	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	4-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina-7-carbonil)-3-metilbenzonitrilo;
	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
10	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-metilfenil]carbonil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
15	7-[[2-Cloro-3-metilfenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2,3-Dimetilfenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Metil-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1H-pirazo1-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
20	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-metilfenil]carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
25	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Metil-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-4,5-difluorofenil]carbonil]-4-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
30	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	(4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
35	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	7-[[2,4-Dicloro-3-fluorofenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-cloro-4-fluorofenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
40	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
45	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin- 2-amina;
	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
50	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
55	
60	
65	

(continuación)

	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
5	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
10	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
15	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
20	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
25	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
30	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
35	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
40	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4- d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4- d]pirimidina;
45	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-isoxazol-4-il-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
50	7-[[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	2-Metil-7-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
55	7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
60	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N,N-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4- d]pirimidin-2-amina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
65	

(continuación)

5	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
10	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-ciclopropil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4- d]pirimidina; (6R)-7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
15	(6S)-7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
20	(4-(1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil) fenil)metanona; 3-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina-7-carbonil)-2-metilbenzonitrile; (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona
25	(2-amino-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil) fenil)metanona;
30	(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7 (8H)-il)metanona;
35	(S)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d] pirimidin-7(8H)-il)metanona;
40	(R)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d] pirimidin-7(8H)-il)metanona;
45	(2,3-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
50	(R)-(2,3-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
55	(S)-(2,3-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
60	(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
65	(R)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(S)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin- 7(8H)-il)metanona;
	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil) metanona;
	(R)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil)metanona;
	(S)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil)metanona;
	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-metil-3-(trifluorometil)fenil) metanona
	(R)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-metil-3-(trifluorometil) fenil)metanona

(continuación)

5	(S)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-metil-3-(trifluorometilfenil)metanona
	(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona
10	(R)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(S)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
15	(2,4-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(R)-(2,4-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
20	(S)-(2,4-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(2,5-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(4-cloro-2-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
25	(R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(S)-(4-cloro-2-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
30	(2-cloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(R)-(2-cloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
35	(S)-(2-cloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(2,4-difluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
40	(R)-(2,4-difluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(S)-(2,4-difluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
45	(4-clorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(2-clorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7 (8H)-il)metanona;
50	((R)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin- 7(8H)-il)metanona;
	(S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7 (8H)-il)metanona
55	(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7 (8H)-il)metanona;
	(R)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d] pirimidin-7(8H)-il)metanona;
60	(S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d] pirimidin-7(8H)-il)metanona;

65

(continuación)

	(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2-etil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
5	(4-(1H-pirazol-1-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2,3-dimetilfenil)metanona;
	(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanona;
10	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidine;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidine;
15	(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanona;
	(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanona;
20	(4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
	(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
25	(R)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
30	(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7 (8H)-il)metanona;
	(R)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin- 7(8H)-il)metanona;
35	(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7 (8H)-il)metanona;
	(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
40	(R)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(S)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
45	((2,4-dicloro-3-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(R)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
50	(S)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(R)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4- d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
55	(S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4- d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4- d]pirimidin-7(8H)-il)metanona
60	(S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
65	

(continuación)

5	(R)-(2-chloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(2,3-dichloro-4-fluorofenil)(4-(6-fluoropiridin-2-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(2-chloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(6-fluoropiridin-2-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
10	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2,4-dimetilfenil)metanona;
	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2,3-dimetilfenil)metanona;
	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(4-fluoro-2-metilfenil) metanona;
15	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-fluoro-2-metilfenil) metanona;
	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-metilfenil) metanona;
20	(R)-(2,4-dichloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(R)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(fenil)metanonaand
25	(2,4-dichlorofenil)((6R,8S)-2,6,8-trimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona.
	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometoxi) fenil)metanona
30	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-(trifluorometoxi)fenil) metanona
	(R*)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-(trifluorometoxi)fenil) metanona
35	(S*)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-(trifluorometoxi)fenil) metanona
	(2-chloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona
40	(R*)-(2-chloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona
	(S*)-(2-chloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona
45	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-metoxi-2-metilfenil) metanona
50	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(5-metoxipiridin-3-il)metanona

Una realización adicional de la divulgación es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de los presentados en la Tabla 1A:

Tabla 1A. Compuestos de Fórmula (I) o (Ia)

60	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	4-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina-7-carbonil)-3-metilbenzonitrilo;
	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
65	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;

(continuación)

	7-[(2-Cloro-3-metilfenil)carbonil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
5	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2-Cloro-3-metilfenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2,3-Dimetilfenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
10	7-[(2-Metil-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
15	7-[(2-Cloro-3-metilfenil)carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2-Metil-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-4-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
20	7-[(2-Cloro-4,5-difluorofenil)carbonil]-4-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	(4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
25	7-[(2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
30	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
35	7-[(2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
40	7-[(2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin- 2-amina;
	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
45	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
	7-[(2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-2-metil-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
50	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazo1-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
55	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[(2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-4-(4-fluoro-1H-pirazo1-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
60	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	7-[(2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-4-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
65	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;

(continuación)

5	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2,3-Diclorofenil]carbonil]-2-metil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
10	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
15	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
20	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4- d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1H-1,,2,3-triazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4- d]pirimidina;
25	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-isoxazol-4-il-2-metil-5,6,7 ,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
30	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	2-Metil-7-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
35	7-[[2,4-Dicloro-3-fluorofenil]carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
40	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N,N-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4- d]pirimidin-2- amina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2- amina;
45	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-ciclopropil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4- d]pirimidina;
50	(6R)-7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,6-dimetil-4-(1H-pirazo1-5-il)-5,6,7 ,8-tetrahidropirido [3,4- d]pirimidina;
55	(6S)-7-{ [2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7 ,8-tetrahidropirido [3,4- d]pirimidina;
	(4-(1H-pirazo1-5-il)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil) fenil)metanona;
60	3-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina-7-carbonil)-2-metilbenzonnitrilo;
	(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona

65

ES 2 666 155 T3

(continuación)

5	(2-amino-6-metil-4-(1H-pirazo1-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
	(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
10	(S)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(R)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
15	(2,3-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(R)-(2,3-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
20	(S)-(2,3-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
25	(R)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(S)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
30	(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
35	(R)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
	(S)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
40	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona
	(R)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona
45	(S)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona
	(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona
50	(R)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(S)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
55	(2,4-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(R)-(2,4-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
60	(S)-(2,4-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(2,5-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
65	

(continuación)

	(4-cloro-2-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
5	(R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(S)-(4-cloro-2-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
10	(2-cloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(R)-(2-cloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
15	(S)-(2-cloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(2,4-difluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
20	(R)-(2,4-difluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(S)-(2,4-difluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
25	(4-clorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(2-clorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7 (8H)-il)metanona;
30	((R)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin- 7(8H)-il)metanona;
	(S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7 (8H)-il)metanona
35	(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-6-metil-4-(1H-pirazo1-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin- 7(8H)-il)metanona;
	(R)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d] pirimidin-7(8H)-il)metanona;
40	(S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d] pirimidin-7(8H)-il)metanona;
	(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2-etil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
45	(4-(1H-pirazol-1-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2,3-dimetilfenil)metanona;
	(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanona;
50	7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido	[3,4-d]pirimidina;
	7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido	[3,4-d] pirimidina;
55	(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanona;
	(4-(1H-1,2,4-triazo1-1-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanona;
60	(4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
	(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
65		

(continuación)

	(R)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
5	(S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
10	(R)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
15	(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(R)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
20	(S)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	((2,4-dicloro-3-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
25	(R)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(S)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
30	(R)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
35	(S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
40	(S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(R)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
45	(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(4-(6-fluoropiridin-2-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
	(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(6-fluoropiridin-2-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
50	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2,4-dimetilfenil) metanona;
	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2,3-dimetilfenil) metanona;
55	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(4-fluoro-2-metilfenil) metanona;
	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-fluoro-2-metilfenil) metanona;
60	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-metilfenil) metanona;
	(R)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido	[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona;
65		

(continuación)

5	(R)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(fenil)metanona y
	(2,4-diclorofenil)((6R,8S)-2,6,8-trimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona.

10 También se describe en el presente documento un compuesto seleccionado del grupo que consiste de los presentados en la Tabla 1B:

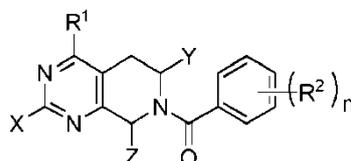
Tabla 1B. Compuestos Seleccionados

15	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)metanona
	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-(trifluorometoxi)fenil) metanona
20	(R*)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-(trifluorometoxi)fenil) metanona
	(S*)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-(trifluorometoxi)fenil) metanona
25	(2-chloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona
	(R*)-(2-chloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona
30	(S*)-(2-chloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il) metanona
	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-metoxi-2-metilfenil) metanona and
35	(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(5-metoxipiridin-3-il)metanona

40 También se describe en el presente documento una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad de P2X7, que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I):

45



50

Formula (I)

55

en la que:

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, perhaloalquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y perhaloalcoxi;

60

n es un número entero de 0-3;

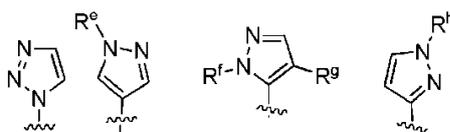
X se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>, perfluoroalquilo, -NH<sub>2</sub>, y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

Y y Z son independientemente H o CH<sub>3</sub>;

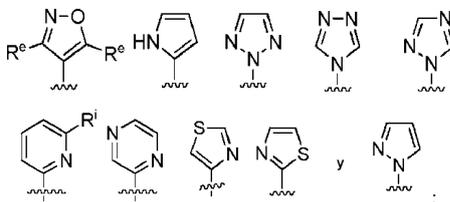
R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

65

5



10



15

R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>g</sup> es H, F, o perfluoroalquilo;  
 R<sup>h</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o perfluoroalquilo; y R<sup>i</sup> es H o halo; o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I); y

20

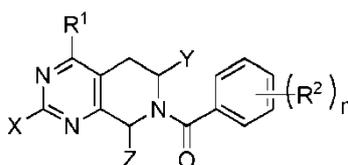
(b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se describe una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad de P2X7, que comprende:

25

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (Ia):

30



35

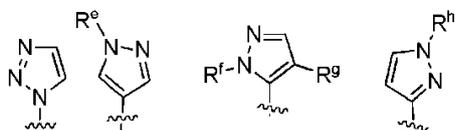
Formula (Ia)

en la que:

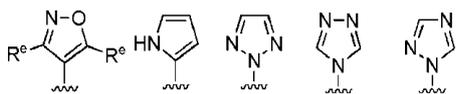
40

R<sup>2</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, o perhaloalquilo;  
 n es un número entero de 0-4;  
 X es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, perfluoroalquilo, -NH<sub>2</sub>-N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;  
 Y y Z son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

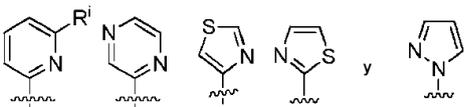
45



50



55



60

R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>g</sup> es H, F, o perfluoroalquilo;  
 R<sup>h</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o perfluoroalquilo; y  
 R<sup>i</sup> es H o halo; o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (Ia) y

65

(b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

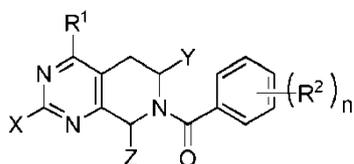
Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto enumerado en las Tablas 1, 1A o 1B y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto enumerado en las Tablas 1, 1A o 1B y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Una realización adicional de la invención es un compuesto de la invención como se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece de o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7 como se describe en el presente documento.

15 También se describe en el presente documento un método para tratar a un sujeto que padece de o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I):

20



25

Formula (I)

30 en la que:

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, perhaloalquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y perhaloalcoxi;

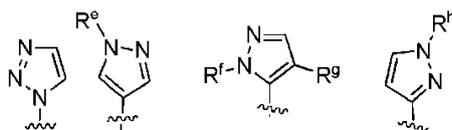
n es un número entero de 0-3;

35 X se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>, perfluoroalquilo, -NH<sub>2</sub>, y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

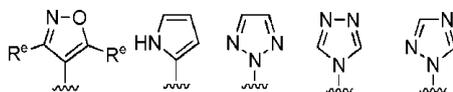
Y y Z son independientemente H o CH<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

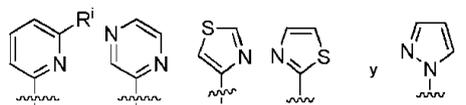
40



45



50



55

R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>g</sup> es H, F, o perfluoroalquilo;

R<sup>h</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o perfluoroalquilo; y

R<sup>i</sup> es H o halo; o

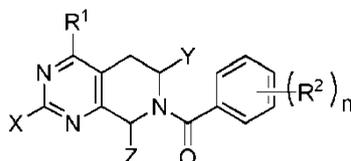
60 sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I), para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o ha sido diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad del receptor P2X7.

65 También se describe en el presente documento un método para tratar a un sujeto que padece o ha sido diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos

un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (Ia):

5

10



15

Formula (Ia)

en la que:

20

R<sup>2</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, o perhaloalquilo;

n es un número entero de 0-4;

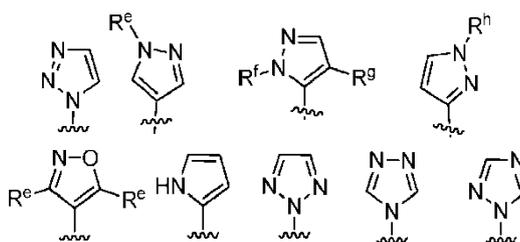
X es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, perfluoroalquilo, -NH<sub>2</sub>O -N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;

Y y Z son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

25

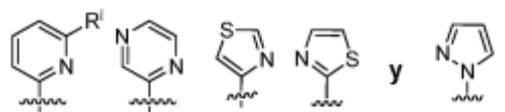
R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

30



35

40



R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>g</sup> es H, F, o perfluoroalquilo;

45

R<sup>h</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o perfluoroalquilo; y

R<sup>i</sup> es H o halo; o

sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (Ia).

50

En el presente documento se describen enfermedades, trastornos o afecciones médicas seleccionadas de: enfermedades del sistema autoinmune e inflamatorio tales como: artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, choque séptico, dermatitis alérgica, asma, asma alérgico, asma de leve a grave, asma resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune tales como estados de dolor agudo y crónico de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo (dolor inducido por opioides, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia) (Romagnoli, R, et. al., Expert Opin. Ther. Targets, 2008, 12(5), 647-661), y enfermedades involucradas con y sin neuroinflamación del SNC, tal como trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad) (Friedle, SA, et. al., Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2010, 5, 35-45, Romagnoli, R, et. al., Expert Opin. Ther. Targets, 2008, 12(5), 647-661), cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple (Sharp AJ, et.al., J Neuroinflammation. 2008 Aug 8;5:33, Oyanguren-Desez O, et. al., Cell Calcium. 2011 Nov;50(5):468-72, Grygorowicz T, et. al., Neurochem Int. 2010 Dec;57(7):823-9), epileptic seizures (Engel T, et. al., FASEB J. 2012 Apr;26(4):1616-28, Kim JE, et. al. Neurol Res. 2009 Nov;31(9):982-8, Avignone E, et.al., J Neurosci. 2008 Sep 10;28(37):9133-44), enfermedad de Parkinson (Marcellino D, et. al., J Neural Transm. 2010 Jun;117(6):681-7), esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer (Diaz-Hernandez JI, et. al., Neurobiol Aging. 2012 Aug;33(8):1816-28, Delarasse C, J Biol Chem. 2011 Jan

65

28;286(4):2596–606, Sanz JM, et. al., J Immunol. 2009 Apr 1;182(7):4378–85), enfermedad de Huntington (Díaz-Hernández M, et. Al., FASEB J. 2009 Jun;23(6):1893–906), autismo, lesión de la médula espinal e isquemia cerebral/lesión cerebral traumática (Chu K, et. al., J Neuroinflammation. 2012 Apr 18;9:69, Arbeloa J, et. al, Neurobiol Dis. 2012 Mar;45(3):954–61).

5 El antagonismo P2X7 también puede ser beneficioso en varios trastornos relacionados con el estrés. Además, la intervención P2X7 puede ser beneficiosa en enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital, tal como la diabetes (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Jul;24(7):1240–5, J Cell  
10 Physiol. 2013 Jan;228(1):120–9), trombosis (Furlan–Freguia C, et. al., J Clin Invest. 2011 Jul;121(7):2932–44), síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión (Ji X, et. al., Am J Physiol Renal Physiol. 2012 Oct;303(8):F1207–15), infarto de miocardio y disfunción del tracto urinario inferior como la incontinencia. El antagonismo de P2X7 también puede presentar una nueva estrategia terapéutica para trastornos esqueléticos, concretamente osteoporosis/osteopetrosis, y también puede modular la función secretora de las glándulas exocrinas. También se hipotetiza que el bloqueo de P2X7 también puede ser beneficioso en el  
15 glaucoma, la cistitis intersticial (Martins JP, et. al., Br J Pharmacol. 2012 Jan;165(1):183–96) y el síndrome del tracto urinario inferior (Br J Pharmacol. 2012 Jan;165(1):183–96), IBD/IBS (J Immunol. 2011 Aug 1;187(3):1467–74. Epub 2011 Jun 22), sueño, AR/OA, tos/EPOC/asma, enfermedad cardiovascular, GN, obstrucción ureteral, diabetes mellitus, hipertensión, sepsis, isquemia, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis, enfermedad renal poliquística y migraña.

20 La enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7 a tratar se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, choque séptico, dermatitis alérgica, asma, asma alérgico, asma leve a grave, asma resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune tales como estados de dolor agudo y crónico de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo (dolor inducido por opioides, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia); enfermedades involucradas con y sin neuroinflamación del  
25 SNC tales como trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad), cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, ataques epilépticos, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, autismo, lesión de la médula espinal e isquemia cerebral/lesión cerebral traumática, trastornos relacionados con el estrés; enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital, como diabetes, diabetes mellitus, trombosis, síndrome del intestino irritable, EII, enfermedad de Crohn, cardiopatía isquémica, isquemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio y disfunción del tracto urinario inferior, como  
30 incontinencia, síndrome del tracto urinario inferior, enfermedad renal poliquística, glomerulonefritis, (GN); trastornos esqueléticos, a saber, osteoporosis/osteopetrosis y glaucoma, cistitis intersticial, tos, obstrucción ureteral, sepsis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Chagas, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis y migraña.

40 En una realización adicional de la invención, la enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7 a tratar es la depresión resistente al tratamiento.

Realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

45 La invención se puede apreciar más completamente por referencia a la siguiente descripción, que incluye el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales. En aras de la brevedad, las divulgaciones de las publicaciones, incluidas las patentes, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento como referencia.

50 Como se usa en el presente documento, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en este documento en su sentido abierto, no limitativo.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también se puede representar  
55 estructuralmente por el símbolo, "C"), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que, a la luz de los expertos en la materia y las enseñanzas proporcionadas en la presente, se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores. El término alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena. El término alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> como se usa en el presente documento se  
60 refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena.

El término "alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo con el resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi y pentoxi. El término alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> como se usa en el presente documento se  
65 refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo con el resto de la molécula. Los ejemplos de un sustituyente alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>

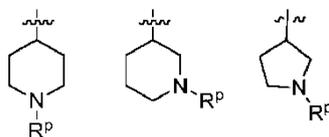
incluyen, por ejemplo: metoxilo, etoxilo e isopropilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado que tiene de 3 a 6 átomos de anillo por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos adecuadamente:



El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>" como se usa aquí se refiere a un carbociclo saturado que tiene de 3 a 4 átomos en el anillo.

Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclica que está saturada y tiene de 4 a 6 átomos en el anillo por estructura de anillo seleccionada de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno. Las entidades ilustrativas, en forma de restos unidos adecuadamente, incluyen:

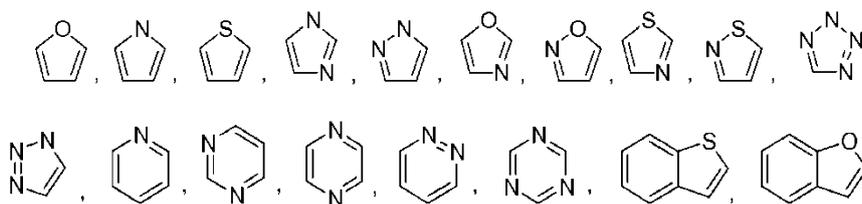


El término "arilo" se refiere a un carbociclo aromático monocíclico (estructura de anillo que tiene átomos en el anillo que son todos carbono) que tiene 6 átomos por anillo. (Los átomos de carbono en los grupos arilo son sp<sup>2</sup> hibridados).

El término "fenilo" representa la siguiente fracción:



El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo bicíclico monocíclico o fusionado (estructura de anillo que tiene átomos en el anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene de 3 a 9 átomos en el anillo por heterociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos adecuadamente:



Los expertos en la técnica reconocerán que las especies de grupos heteroarilo, cicloalquilo, arilo y heterocicloalquilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

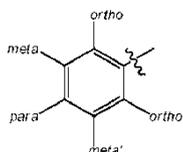
El término "halo" significa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena opcionalmente sustituyendo hidrógenos con halógenos. Los ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), difluorometilo (CF<sub>2</sub>H), monofluorometilo (CH<sub>2</sub>F), pentafluoroetilo (CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), tetrafluoroetilo (CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), monofluoroetilo (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F), trifluoroetilo (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), tetrafluorotetrafluorometiletilo (-CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), y grupos que a la luz de la experiencia ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena opcionalmente sustituyendo hidrógenos con halógenos. Los ejemplos de grupos perhaloalcoxi incluyen trifluorometoxi (OCF<sub>3</sub>), difluorometoxi (OCF<sub>2</sub>H), monofluorometoxi (OCH<sub>2</sub>F), momofluoroetoxi (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F), pentafluoroetoxi (OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), tetrafluoroetoxi (OCHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), trifluoroetoxi (OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), tetrafluorotrifluorometiletoxi(-OCF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), y grupos que a la luz de la experiencia ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado contiene uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, la sustitución debe ocurrir en cualquier posición de valencia permitida en el sistema. En los casos en los que un resto o grupo específico no se menciona expresamente como opcionalmente sustituido o sustituido con cualquier sustituyente especificado, se entiende que dicho resto o grupo está destinado a no estar sustituido.

Los términos "para", "meta" y "orto" tienen los significados tal como se entienden en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo fenilo completamente sustituido tiene sustituyentes en ambas posiciones "orto" (o) adyacentes al punto de unión del anillo de fenilo, ambas posiciones "meta" (m) y el "para" (p) posición frente al punto de unión. Para aclarar aún más la posición de los sustituyentes en el anillo de fenilo, las 2 posiciones orto diferentes se designarán como orto y orto 'y las 2 posiciones meta diferentes como meta y meta' como se ilustra a continuación.



Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas aquí no están calificadas con el término "sobre". Se entiende que, tanto si el término "aproximadamente" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada aquí se refiere al valor real dado, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se inferiría basado en la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. Siempre que se dé un rendimiento como un porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a las relaciones de masa, a menos que se indique lo contrario.

Los términos solución "tamponada" o solución "tampón" se usan aquí de forma intercambiable de acuerdo con su significado estándar. Las soluciones tamponadas se usan para controlar el pH de un medio, y su elección, uso y función son conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, G.D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, pág. 261, 5ª ed. (2005), que describe, entre otras cosas, soluciones tampón y cómo las concentraciones de los componentes del tampón se relacionan con el pH del tampón. Por ejemplo, se obtiene una solución tamponada añadiendo MgSO<sub>4</sub> y NaHCO<sub>3</sub> a una solución en una proporción de 10: 1 p/p para mantener el pH de la solución a aproximadamente 7,5.

Cualquier fórmula dada en este documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en este documento pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en este documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismas. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros cis y trans), como tautómeros o como atropisómeros.

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

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levógira. (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto

quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura compuesta particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones  $\pi$  y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro de fenil nitrometano, que también se forman por tratamiento con ácido o base.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

Los compuestos de la invención también pueden existir como "rotámeros", es decir, isómeros conformacionales que se producen cuando la rotación que conduce a diferentes conformaciones se ve obstaculizada, dando como resultado una barrera de energía rotacional para superar la conversión de un isómero conformacional a otro.

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden, por lo tanto, producirse como estereoisómeros (R) - o (S) individuales o como mezclas de los mismos.

A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

Ciertos ejemplos contienen estructuras químicas que se representan como un enantiómero absoluto, pero están destinadas a indicar material enantiopuro que es de configuración desconocida. En estos casos (R \*) o (S \*) se usa en el nombre para indicar que la estereoquímica absoluta del estereocentro correspondiente es desconocida. Por lo tanto, un compuesto designado como (R \*) se refiere a un compuesto enantiopuro con una configuración absoluta de (R) o (S). En los casos en que se ha confirmado la estereoquímica absoluta, las estructuras se nombran usando (R) y (S).

Los símbolos



y



se usan con el significado de la misma disposición espacial en las estructuras químicas mostradas aquí. De forma análoga, los símbolos



y



se usan con el significado de la misma disposición espacial en las estructuras químicas mostradas aquí.

Adicionalmente, cualquier fórmula dada en este documento pretende referirse también a hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos, incluso si tales formas no están enumeradas explícitamente. Ciertos compuestos de Fórmula (I) o (Ia) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) o (Ia) se pueden obtener como solvatos. Los solvatos incluyen los formados a partir de la interacción o formación de complejos de los compuestos de la invención con uno o más disolventes, en solución o como una forma sólida o cristalina. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y luego los solvatos son hidratos. Además, ciertas formas cristalinas de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) se pueden obtener como cocrystalos. En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) se obtuvieron en una forma cristalina. En otras realizaciones, las formas cristalinas de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) eran de naturaleza cúbica. En otras realizaciones, se obtuvieron sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) o (Ia) en una forma cristalina. En aún otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) se obtuvieron en una de varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica, o como una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) se convierten en solución entre una o más formas cristalinas y/o formas polimórficas.

La referencia a un compuesto en la presente memoria representa una referencia a uno cualquiera de: (a) la forma realmente recitada de dicho compuesto, y (b) cualquiera de las formas de dicho compuesto en el medio en el que se considera el compuesto cuando se nombra. Por ejemplo, la referencia en este documento a un compuesto tal como R-COOH, abarca referencia a uno cualquiera de, por ejemplo, R-COOH<sub>(s)</sub>, R-COO<sub>(sol)</sub> y R-COO<sub>(sol)</sub>. En este ejemplo, R-COOH<sub>(s)</sub> se refiere al compuesto sólido, como podría ser, por ejemplo, en una tableta o en alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH (sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO<sub>(sol)</sub> se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, ya sea que dicha forma disociada derive de R-COOH, de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO<sup>-</sup> al disociarse en el medio considerado. En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad al compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de dicha entidad a la forma o formas del compuesto R-COOH que existe, o existe, en el medio en cuál tal exposición ocurre. En otro ejemplo más, una expresión como "reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en la forma o formas químicamente relevantes de dicha entidad que existe, o existe, en el medio en el que tiene lugar dicha reacción, con (b) la forma o formas químicamente relevantes del compuesto R-COOH que existe, o existe, en el medio en el que tiene lugar dicha reacción. A este respecto, si tal entidad está, por ejemplo, en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en dicho medio y, por lo tanto, la entidad se expone a especies tales como R-COO<sub>(ac)</sub> y/o R-COO<sub>(ac)</sub>, donde el subíndice "(ac)" significa "acuoso" según su significado convencional en química y bioquímica. Se ha elegido un grupo funcional ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; sin embargo, esta elección no pretende ser una limitación, sino simplemente una ilustración. Se entiende que pueden proporcionarse ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen pero no se limitan a hidroxilo, miembros de nitrógeno básicos, tales como los de aminas, y cualquier otro grupo que interacciona o transforma de acuerdo con formas conocidas en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomería, solvólisis, que incluyen hidrólisis, solvatación, que incluyen hidratación, protonación y desprotonación. No se proporcionan aquí más ejemplos a este respecto porque estas interacciones y transformaciones en un medio dado son conocidas por cualquier experto en la técnica.

En otro ejemplo, un compuesto zwitteriónico se incluye aquí refiriéndose a un compuesto que se sabe que forma un zwitterión, incluso si no se nombra explícitamente en su forma zwitteriónica. Términos como zwitterión, zwitteriones y sus sinónimos compuesto o compuestos zwitteriónicos son nombres estándar respaldados por IUPAC que son bien conocidos y forman parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. En este sentido, al nombre zwitterión se le asigna la identificación del nombre CHEBI: 27369 por el Diccionario de Entidades Químicas de Interés Biológico (CHEBI) de entidades moleculares. Como es bien sabido en general, un zwitterión o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. A veces, estos compuestos se denominan con el término "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque este último término es considerado aún por otras fuentes como un nombre inapropiado. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>COOH, y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma de zwitterión + H<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>. Los zwitteriones, compuestos zwitteriónicos, sales internas e iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de esta invención, como en cualquier caso los expertos en la técnica apreciarán tan bien. Debido a que no hay necesidad de nombrar todas y cada una de las realizaciones que reconocerían los expertos en la materia, no se proporcionan explícitamente en el presente documento estructuras de los compuestos de ion híbrido que están asociadas con los compuestos de esta invención. Sin embargo, son parte de las realizaciones de esta invención. No se proporcionan aquí más ejemplos a este respecto porque las interacciones y transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado son conocidas por cualquier experto en la materia.

Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas no etiquetadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>125</sup>I, respectivamente. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con <sup>14</sup>C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, <sup>2</sup>H o <sup>3</sup>H), técnicas de detección o formación de imágenes [tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)] que incluyen ensayos de distribución de tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con <sup>18</sup>F o <sup>11</sup>C puede ser particularmente preferido para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio (es decir, <sup>2</sup>H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y sus profármacos en general se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente.

5 Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada en este documento, la selección de un grupo particular de una lista de especies posibles para una variable específica no pretende definir la misma elección de la especie para la variable que aparece en otro lugar. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie de una lista específica es independiente de la elección de la especie para la misma variable en otra parte de la fórmula, a menos que se indique lo contrario.

10 De acuerdo con las consideraciones interpretativas anteriores sobre asignaciones y nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en este documento a un conjunto implica, cuando sea químicamente significativo y salvo que se indique lo contrario, referencia independiente a las realizaciones de dicho conjunto y referencia a todas y cada una de las posibles realizaciones. de subconjuntos del conjunto al que se hace referencia explícitamente.

15 La divulgación incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), preferiblemente de los descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en la presente memoria, y métodos de tratamiento que usan tales sales.

20 Farmacéuticamente aceptable significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países que no sean los Estados Unidos, o que figura en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente, en humanos.

25 Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) o (Ia) que no es tóxico, es biológicamente tolerable, o es biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Debe poseer la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Véase, generalmente, G.S. Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665–72, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66:1–19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley–VCH y VHCA, Zurich, 2002. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellos que son farmacológicamente eficaces y adecuados para el contacto con los tejidos de pacientes sin una toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico o ambos tipos de grupos funcionales, y en consecuencia reaccionar con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

35 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberanos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

45 Cuando el compuesto de Fórmula (I) o (Ia) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido piranosidílico, como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, como ácido aspártico, ácido glutámico o ácido glutámico, un ácido aromático, como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como los dados aquí como ejemplos, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o aceptables sustituye a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología.

60 Cuando el compuesto de Fórmula (I) o (Ia) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con un ácido inorgánico o base orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla de bases compatible tal como las dadas como ejemplos en el presente documento, y cualquier otra base y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como N-metil-D-glucamina, lisina, colina, glicina y arginina, amoniaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como trometamina, bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

La divulgación también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia), y a métodos de tratamiento que emplean dichos profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto in vivo mediante un proceso químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco al ser llevado al pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I) o (Ia)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, es biológicamente tolerable y, de otro modo, biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Se describen procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los ejemplos de profármacos incluyen compuestos que tienen un resto de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia). Los ejemplos de residuos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos naturales, comúnmente designados por tres símbolos de letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Se pueden producir tipos adicionales de profármacos, por ejemplo, derivatizando grupos carboxilo libres de estructuras de Fórmula (I) o (Ia) como amidas o ésteres alquílicos. Los ejemplos de amidas incluyen las derivadas de amoniaco, alquil C<sub>1-6</sub>aminas primarias y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen grupos heterocicloalquilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de amidas incluyen las derivadas de amoniaco, alquil C<sub>1-3</sub>aminas primarias y di(alquil C<sub>1-2</sub>)aminas secundarias. Los ejemplos de ésteres de la invención incluyen alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, fenilo y fenil alquil C<sub>1-6</sub> ésteres. Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. Los profármacos también se pueden preparar derivatizando grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos tales como los que se describen en Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130. Los derivados de carbamato de grupos hidroxilo y amino también pueden producir profármacos. Los derivados de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo también pueden proporcionar profármacos. Derivatización de grupos hidroxilo como (aciloxi) metil y (aciloxi) etil éteres, en donde el grupo acilo puede ser un alquil éster, opcionalmente sustituido con una o más funciones de éter, amina o ácido carboxílico, o cuando el grupo acilo es un aminoácido éster como se describió anteriormente, también es útil para producir profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en Robinson et al., J Med Chem. 1996, 39 (1), 10-18. Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen funciones de éter, amina y ácido carboxílico.

La presente divulgación también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia), que también se pueden usar en los métodos descritos en este documento. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una sal del mismo. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto se pueden determinar usando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Ver, por ejemplo, Bertolini, et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); and Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design y Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos de la presente divulgación son útiles como moduladores del receptor P2X7 en los métodos descritos en este documento. Como tales moduladores, los compuestos pueden actuar como antagonistas, agonistas o agonistas inversos. El término "moduladores" incluye inhibidores y activadores, donde "inhibidores" se refieren a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente la expresión o actividad del receptor P2X7, y los "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan o aumentan la expresión o actividad del receptor P2X7.

El término "tratar", "tratar" o "tratar" como se usa en este documento pretende referirse a la administración de un agente activo o composición de la invención a un sujeto con el propósito de afectar un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad del receptor P2X7. El tratamiento incluye revertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, disminuir la gravedad de, o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección mediados por la modulación de la actividad del receptor P2X7. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, como un ser humano.

Por consiguiente, la invención se refiere a los compuestos descritos en este documento para su uso en métodos para tratar sujetos diagnosticados o que padecen una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad del receptor P2X7, tal como: artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, choque séptico, dermatitis alérgica, asma, asma alérgico, asma leve a grave, asma resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedades del sistema nervioso

y neuroinmune tales como estados de dolor agudo y crónico de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo (dolor inducido por opioides, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia); enfermedades involucradas con y sin neuroinflamación del SNC tales como trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad), cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, 5 ataques epilépticos, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, autismo, lesión de la médula espinal e isquemia cerebral/lesión cerebral traumática, trastornos relacionados con el estrés; enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital, como diabetes, diabetes mellitus, trombosis, síndrome del intestino irritable, EII, enfermedad de Crohn, cardiopatía isquémica, 10 isquemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio y disfunción del tracto urinario inferior, como incontinencia, síndrome del tracto urinario inferior, enfermedad renal poliquística, glomerulonefritis, (GN); trastornos esqueléticos, a saber, osteoporosis/osteopetrosis y glaucoma, cistitis intersticial, tos, obstrucción ureteral, sepsis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Chagas, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis y migraña.

15 En los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención a un sujeto que padece o se diagnostica que tiene dicha enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para producir generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las cantidades o dosis 20 terapéuticamente efectivas de los compuestos de la presente invención se pueden determinar mediante métodos rutinarios tales como modelado, estudios de escalada de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores de rutina, por ejemplo, el modo o vía de administración o administración de fármacos, el farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia anterior o en curso del sujeto, el estado de salud y la respuesta del sujeto al medicamento, y el criterio del médico tratante. Un ejemplo de una dosis 25 está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente de 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o aproximadamente de 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

30 Una vez que se ha producido una mejora en la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el 35 tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

Además, los agentes activos de la invención se pueden usar en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las afecciones anteriores. Los ingredientes activos adicionales se pueden coadministrar por 40 separado con un agente activo de compuestos de la Tabla 1 o se pueden incluir con dicho agente en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una realización ejemplar, los ingredientes activos adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que son terapéuticamente efectivos en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad P2X7, tales como otro modulador P2X7 o un 45 compuesto activo contra otro blanco asociado con el particular condición, trastorno o enfermedad. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia la potencia o efectividad de un agente activo según la invención), disminuye uno o más efectos secundarios, o disminuye la dosis requerida del agente activo de acuerdo con la invención.

Los agentes activos de la invención se usan, solos o en combinación con uno o más ingredientes activos 50 adicionales, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente activo de acuerdo con la invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es no tóxica, biológicamente tolerable y 55 biológicamente adecuada para su administración a un sujeto, como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o utilizada como vehículo, vehículo o diluyente para facilitar la administración de un agente y que sea compatible con eso. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

60 Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos se pueden preparar usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de combinación conocidas o que estén disponibles para los expertos en la técnica. Las composiciones se pueden administrar en los métodos de la invención mediante una ruta de administración adecuada, por ejemplo, vías oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o mediante inhalación..

65

La preparación puede estar en forma de tabletas, cápsulas, bolsitas, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.

- 5 Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma de tabletas o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos pueden formularse para producir una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Por ejemplo, se puede lograr una dosificación diaria total de aproximadamente 5 mg a 5 g diarios mediante dosificación una, dos, tres o cuatro veces al día.

15 Las tabletas orales pueden incluir un compuesto de acuerdo con la invención mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes de unión, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Los rellenos inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Ejemplos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), el almidón glicolato sódico, la celulosa microcristalina y el ácido alginico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes de unión pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

25 Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la invención se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse mezclando el compuesto de la invención con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y di-glicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

30 Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

40 Los agentes activos de esta invención también pueden administrarse por rutas no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, que incluye rutas intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponados a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite parenteralmente aceptable. Vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se presentarán en forma de dosis unitaria, como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis, como viales a partir de los cuales se puede retirar la dosis apropiada, o en forma sólida o preconcentrado, que se pueden usar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas pueden variar de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de compuesto, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que varía desde varios minutos hasta varios días.

50 Para la administración tópica, los compuestos se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de fármaco a vehículo. Otro modo de administrar los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar la administración transdérmica.

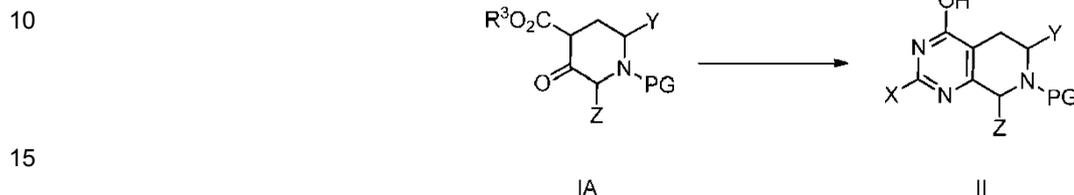
Los compuestos de la invención se pueden administrar alternativamente en los métodos de esta invención por inhalación, a través de las vías nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de pulverización que también contiene un vehículo adecuado.

55 Los compuestos ilustrativos útiles en los métodos de la invención se describirán ahora con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos de la presente invención, los materiales de partida se pueden seleccionar adecuadamente de modo que los sustituyentes finalmente deseados se llevarán a cabo a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente últimamente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a cabo a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definieron anteriormente en referencia a la Fórmula (I) y/o (Ia). Las reacciones pueden realizarse entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden

realizarse en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

Los procedimientos sintéticos descritos en los Esquemas a continuación pretenden describir la síntesis de compuestos intermedios y procedimientos generales para preparar realizaciones de la invención. Las variables presentadas en los esquemas están destinadas a referirse a la síntesis descrita en ese esquema

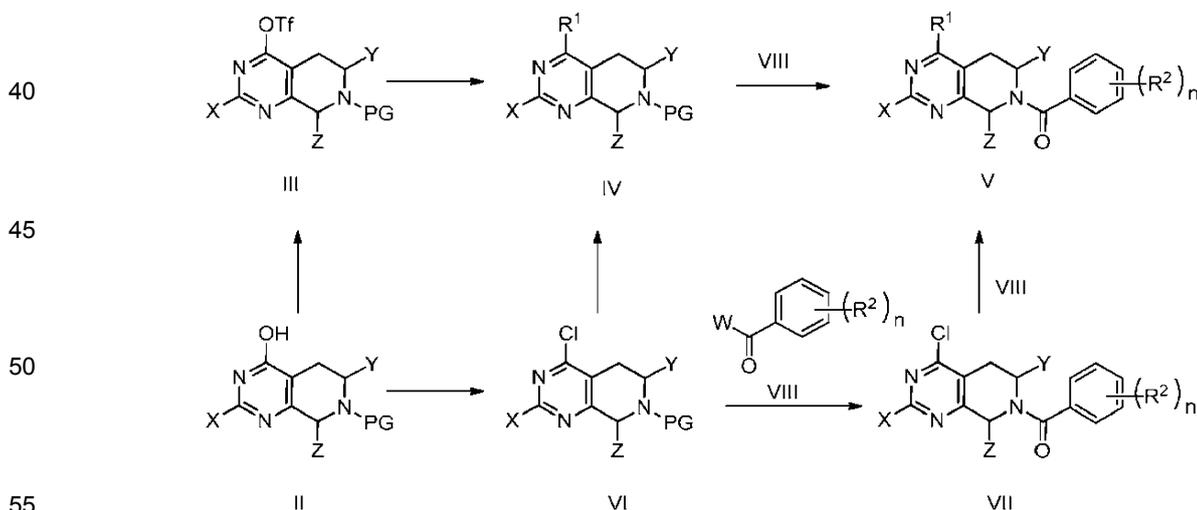
Esquema 1



El grupo PG representa un grupo protector. Un experto en la técnica seleccionará el grupo protector apropiado compatible con las reacciones deseadas. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica. Alternativamente, puede ser necesario emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a cabo a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Dichos compuestos, precursores o profármacos también están dentro del alcance de la invención. Los ejemplos de grupos protectores preferidos incluyen; carbamatos, bencilo y grupos bencilo sustituidos. Son grupos protectores especialmente preferidos; tert-butiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, alfa-cloroetoxicarbonilo, bencilo, 4-nitrobencilo y difenilmetilo.

El Compuesto IA se convierte en el Compuesto II después del tratamiento durante aproximadamente 12 horas con el hidrocloreuro de formamidina apropiadamente sustituido, con una base tal como NaOEt o NaOMe en un disolvente tal como EtOH o MeOH a una temperatura tal como la temperatura de reflujo de dicho disolvente. Las condiciones alternativas que se pueden usar son: un hidrocloreuro de formamidina apropiadamente sustituido, una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como MeOH y agua; una sal de guanidina apropiadamente sustituida, tal como las sales de sulfato o carbonato, una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como MeOH y agua; una sal de guanidina apropiadamente sustituida, tal como las sales de sulfato o carbonato, una base tal como TEA en un disolvente tal como tBuOH.

Esquema II



El compuesto hidroxilado II se convierte en triflato III por tratamiento con anhídrido trifílico en un disolvente tal como DCM o DMF a una temperatura de aproximadamente 0 °C. Triflato III se convierte en triciclo IV usando condiciones de acoplamiento, a veces conocidas como condiciones de acoplamiento de Suzuki, en donde los siguientes elementos se calientan durante aproximadamente 12 horas a una temperatura de alrededor de 100 °C: triflato III, un éster borónico aromático o heteroaromático o un aromático o heteroaromático ácido borónico, un catalizador de paladio tal como PdCl<sub>2</sub>dppf, un ligando tal como dppf y una sal tal como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en un disolvente tal como dioxano.

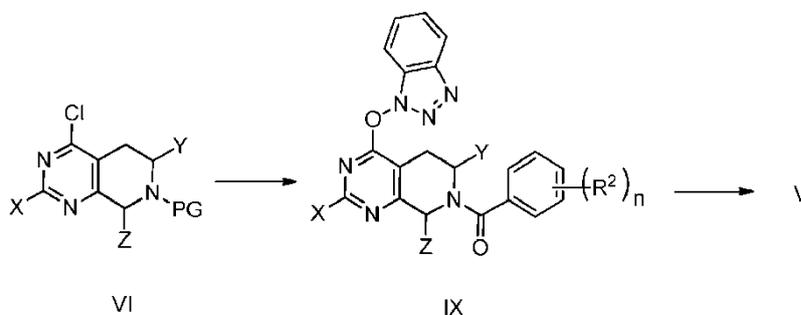
El triciclo IV se transforma en el compuesto final V. La desprotección inicial del grupo protector de piperidina se realiza usando condiciones estándar tales como: cuando PG = Boc, TFA en DCM. El compuesto resultante (no mostrado) se puede acoplar después a (a) ácidos carboxílicos usando VIII (donde W es OH) o (b) cloruros de ácido

carboxílico (donde W es Cl). Los acoplamientos que usan ácidos carboxílicos (VIII, W es OH) se realizan usando cualquier número de condiciones de acoplamiento de enlace amida tales como: VIII (W es OH), EDC, HOBt, una base tal como TEA o DIPEA en un disolvente tal como DCM o DMF; VIII (W es OH), HATU, HOBt, en una base tal como TEA o DIPEA en un disolvente tal como DCM o DMF. Los acoplamientos que usan cloruros de ácido carboxílico (VIII, W es Cl) se logran usando VIII (W es Cl) en presencia de una base tal como TEA o DIPEA en un disolvente tal como DCM o DMF. El cloruro VI se convierte en el compuesto VII usando las condiciones que acabamos de describir. El Compuesto VIII (donde W es OH) se convierte en el compuesto VIII (donde W es Cl) a través de condiciones de cloración, por ejemplo tratando el compuesto VIII (donde W es OH) con (COCl)<sub>2</sub> y DMF en un solvente tal como DCM.

El compuesto hidroxilado II se convierte en cloruro VI calentando una combinación de los siguientes reactivos a una temperatura tal como la temperatura de reflujo del disolvente: un agente de cloración tal como POCl<sub>3</sub>, junto con una base tal como dimetil anilina en un disolvente tal como DCE. Alternativamente, el cloruro VI se prepara por tratamiento del compuesto hidroxilado II con PPh<sub>3</sub> y CCl<sub>4</sub> a una temperatura de aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 2,5 h.

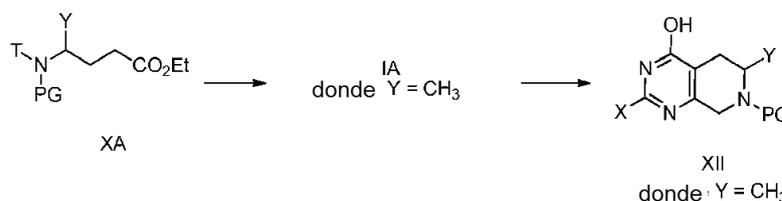
El cloruro VI se convierte en el compuesto IV por tratamiento con un heteroarilo o arildioxaborolano, heteroarilo o éster aril borónico o un ácido heteroarilo o aril borónico con un catalizador tal como (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd, con una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como dioxano con calentamiento durante aproximadamente una hora en un reactor de microondas a una temperatura de aproximadamente 150 °C. Se puede usar un método alternativo, denominado Método 3-B, para la conversión de VI a IV cuando R<sup>1</sup> en un anillo heterocíclico de 5 miembros enlazado a N, por ejemplo, un pirazol o triazol. Este método implica el tratamiento del NH-heterociclo con una base tal como NaH en un disolvente tal como DMF seguido de la adición de cloruro VI, que proporciona el compuesto IV. Otro método, designado Método 3-C, para afectar esta conversión también usa el heterociclo de 5 miembros ligado a N, por ejemplo pirazol o triazol e implica calentar el cloruro VI, dicho heterociclo de 5 miembros, una base tal como la base de Hunig en un disolvente como ACN. Un método adicional, designado Método 3-D, a veces se conoce como un método de acoplamiento Stille. Esto implica la reacción del cloruro VI, con el estannano adecuado R<sup>1</sup>SnBu<sub>3</sub>, (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd en un disolvente tal como dioxano con calentamiento a una temperatura de aproximadamente 140°C durante aproximadamente 90 minutos en un reactor de microondas. El cloruro VII también se puede convertir en el compuesto V usando las mismas condiciones descritas anteriormente para la conversión del compuesto VI en el compuesto IV

Esquema 3



El compuesto VI se convierte en el compuesto IX a través del tratamiento con el compuesto VIII (donde W es OH), EDCI, HOBt, una base tal como TEA o DIPEA en un disolvente tal como DCM o DMF durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente la temperatura ambiente. El intermedio IX se convierte luego en el compuesto V final usando las mismas condiciones que las descritas anteriormente usando el Método 3-B.

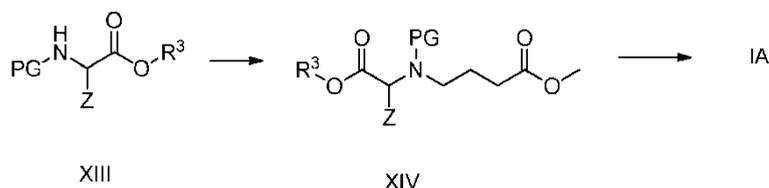
Esquema 4



El compuesto XA, donde T es H, PG es CH (CH<sub>3</sub>) Ph e Y es CH<sub>3</sub>, se prepara mediante la reacción de levulinato de etilo y DL-alfa-metilbencilamina con un agente reductor tal como Na (OAc) 3BH en un disolvente tal como DCE o

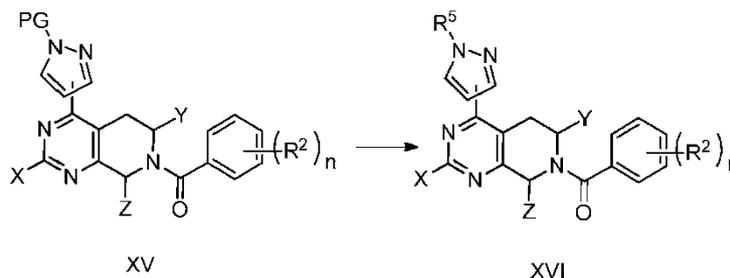
DCM. Este compuesto se convierte en el compuesto XA, donde T es CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, PG es CH (CH<sub>3</sub>)Phe Y es CH<sub>3</sub>, y tras el tratamiento con éster etílico del ácido glioxílico y Na(OAc)<sub>3</sub>BH en un disolvente tal como DCE o DCM. El compuesto XA, donde T es CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, PG es CH (CH<sub>3</sub>) Ph e Y es CH<sub>3</sub>, se convierte en el compuesto IA tras el tratamiento con una base tal como KOtBu en un disolvente tal como tolueno o benceno. El compuesto XI se convierte en XII usando las mismas condiciones que se describen en el Esquema I para la conversión del compuesto IA en el compuesto II.

Esquema 5



El compuesto XIII se prepara mediante la adición de un grupo protector de nitrógeno al éster de aminoácido apropiado. En el caso del compuesto XIII (donde Z es CH<sub>3</sub>), se usa hidrocloreuro de éster etílico de DL-alanina. El compuesto XIII (donde Z es CH<sub>3</sub>) se convierte en el compuesto XIV después del tratamiento del compuesto XIII (donde Z es CH<sub>3</sub>), metil-4-oxo-butanoato con un agente reductor tal como Na (OAc) 3BH en un disolvente tal como DCE o DCM. El compuesto XIV puede convertirse en el compuesto 1 tras el tratamiento del compuesto XIV con una base tal como K<sub>3</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como tolueno.

Esquema 6



R<sup>5</sup> es R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> o R<sup>g</sup>

El compuesto XV se convierte en el compuesto XVI (en el que R<sup>5</sup> es R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> o R<sup>g</sup>) y en el que R<sup>5</sup> es H a través de la desprotección del grupo protector (PG). Este compuesto XVI (en el que R<sup>5</sup> es H) se convierte en el compuesto XVI (en el que R<sup>5</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F) tras el tratamiento con 1-bromo-2-fluoroetano en un disolvente tal como DMF calentado a una temperatura de aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 10 minutos con irradiación de microondas. El compuesto XVI (en el que R<sup>5</sup> es H) se convierte en el compuesto XVI (en el que R<sup>5</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) usando el mismo procedimiento pero empleando éter de 2-bromoetilmetilo. El compuesto XVI (en el que R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>) se obtiene del compuesto XVI (en el que R<sup>5</sup> es H) mediante tratamiento de dicho compuesto con NaH en DMF seguido de la adición de MeI.

Un compuesto intermedio, 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina (Compuesto XVII, estructura no mostrada) se prepara mediante la reacción de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·HCl, 2-bromo-6-fluoropiridina, bis (pinacolato) diboro y KOAc en un disolvente tal como dioxano con calentamiento a una temperatura de aproximadamente 115 °C durante aproximadamente 1 hora.

### Ejemplos

Al obtener los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos a menos que se indique lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (rt) bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", generalmente se secaron sobre un agente de secado tal como Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o MgSO<sub>4</sub>. Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", típicamente se concentraron en un evaporador rotatorio a presión reducida. Las reacciones bajo condiciones de irradiación de microondas se llevaron a cabo en un Biotage Initiator o instrumento CEM Discover.

5 Se pretende que el término  $R^1SnBu_A$  menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (rt) bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", generalmente se secaron sobre un agente de secado tal como  $Na_2SO_4$  o  $MgSO_4$ . Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", típicamente se concentraron en un evaporador rotatorio a presión reducida. Las reacciones bajo condiciones de irradiación de microondas se llevaron a cabo en un Biotage Initiator o instrumento CEM Discover.

10 Se pretende que el término  $R^1SnBu_3$  abarque reactivos de estannato similares tales como  $R^1SnMe_3$ ,  $R^1SnPh_3$  y similares.

15 La cromatografía en columna de gel de sílice en fase normal (sgc) se realizó sobre gel de sílice ( $SiO_2$  usando cartuchos preenvasados, eluyendo con  $NH_3$  2M/MeOH en  $CH_2Cl_2$  a menos que se indique lo contrario). abarque reactivos de estannato similares tales como  $R^1SnMe_3$ ,  $R^1SnPh_3$  y similares.

La cromatografía en columna de gel de sílice en fase normal (sgc) se realizó sobre gel de sílice ( $SiO_2$  usando cartuchos preenvasados, eluyendo con  $NH_3$  2 M/MeOH en  $CH_2Cl_2$  a menos que se indique lo contrario).

20 La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa preparativa se realizó en una HPLC Gilson con una columna Xterra Prep RP18 (5  $\mu m$ , 30 x 100 mm) y un gradiente de 10 a 99% de acetonitrilo/agua ( $NH_4OH$  20 mM) durante 12 a 18 minutos, y un caudal de 30 ml/min.

25 Los compuestos obtenidos como sales de HCl se prepararon mediante la adición de HCl 1 M en éter dietílico a una solución de  $CH_2Cl_2$  de la base libre, seguido de concentración, a menos que se especifique lo contrario.

Los espectros de masas (MS) se obtuvieron en un MSD Agilent serie 1100 usando ionización por electrospray (ESI) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. La masa calculada (calculada) corresponde a la masa exacta.

30 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en espectrómetros modelo DRX de Bruker. El formato de los datos de RMN de  $^1H$  continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

35 Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 6,0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/Name Version 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canadá).

Las abreviaturas y acrónimos utilizados en este documento incluyen los siguientes:

40

45

50

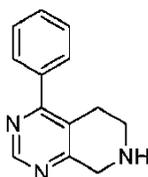
55

60

65

	<b>Término</b>	<b>Acrónimo</b>
5	Acetonitrilo	ACN
	terc-Butilcarbamoilo	Boc o BOC
	t-butanol	t-buOH
	Dicloroetano	DCE
10	Diclorometano	DCM
	Diisopropiléter	DIPE
	Diisopropiletilamina	DIPEA o base de Hunig
15	N,N-dimetilformamida	DMF
	Dimetilsulfóxido	DMSO
	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno	Dppf o dppf
20	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida	ECD o EDCI
	Acetato de etilo	EtOAc, o EA
	Etanol	EtOH
	hexafluorofosfato de 2-(1H-9-azobenzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronio	HATU
25	Cromatografía de líquidos de presión alta	HPLC
	1-hidroxibenzotriazol	HOBt
	Alcohol isopropílico	IPA o iPrOH
30	Isopropilamina	iPrNH <sub>2</sub>
	Yoduro de metilo	Mel
	Metanol-d <sub>1</sub>	MeOD
35	Metanol	MeOH
	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladium(II)dicloruro	Pd(dppf) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
	Acetato potásico	KOAc
	Etóxido sódico	NaOEt
40	Trifenilfosfina	Ph <sub>3</sub> P
	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio, (0)	(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> Pd
	Fluido supercrítico HPLC	SFC
45	Cromatografía en gel de sílice	sgc
	Trietilamina	TEA, Et <sub>3</sub> N
	Tetrahidrofurano	THF
50	Tetrahidropirano	THP
	Ácido trifluoroacético	TFA
	Cromatografía en capa fina	TLC
55	Fenilo	Ph

Intermedio 1: 4-Fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



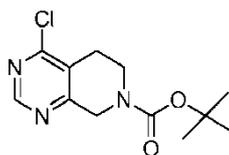
Intermedio 1, Etapa a: 4-hidroxi-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidina-7 (8H) -carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-etil-3-oxopiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (2,00 g, 7,39 mmol) en EtOH (37 ml) se añadió hidrocloreuro de formamidina (910 mg, 11,08 mmol) seguido de NaOEt (6,89 ml, 2,68 M en EtOH) gota a gota. A continuación, la mezcla se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y luego se disolvió en una cantidad mínima de agua. El pH se ajustó a pH 7 con HCl 1N. La capa acuosa se saturó luego con NaCl sólido y se extrajo con una combinación de EtOAc y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con IPA/EtOAc proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (993 mg, 53%). EM (ESI) mas. calc. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 251,13; m/z hallado 252,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,05 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,69 – 3,61 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Intermedio 1, Etapa b: 4 - (((trifluorometil) sulfonil) oxi) -5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidina-7 (8H) -carboxilato de terc-butilo. A una solución del producto del Intermedio 1, la etapa a (966 mg, 3,84 mmol) en DCM (19 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (0,64 ml, 4,61 mmol) seguido de anhídrido triflico (0,72 ml, 4,23 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se inactivó con la adición de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Las capas orgánicas combinadas, después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexanos proporcionó el producto deseado como un aceite incoloro viscoso (427 mg, 29 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, 383,08; m/z hallado 328,0 [M+H-<sup>1</sup>Bu]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,83 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

Intermedio 1, Etapa c: 4-fenil-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidina-7 (8H) -carboxilato de terc-butilo. A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron los siguientes reactivos: ácido fenilborónico (210 mg, 1,67 mmol), PdCl<sub>2</sub>dppf (33 mg, 0,04 mmol), dppf (13 mg, 0,02 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (366 mg, 1,67 mmol). El producto del Intermedio 1, etapa B (427 mg, 1,11 mmol) se disolvió en dioxano (11 ml) y se añadió. La mezcla se calentó hasta 7100 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y luego se disolvió en tolueno y se filtró a través de Celite. El tolueno se concentró al vacío y la cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo EtOAc/hexano proporcionó el producto deseado como un aceite de naranja viscoso (272 mg, 78 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 311,16; m/z hallado 312,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,08 (s, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 3H), 4,72 (s, 2H), 3,62 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,51 (s, 9H).

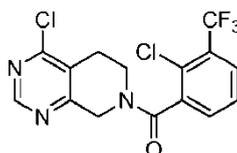
Intermedio 1, Etapa d: 4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. Al producto del Intermedio 1, etapa c (265 mg, 0,85 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (0,85 ml). Después de agitar 3 horas, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM y se trató con una solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. A continuación, a capa acuosa se extrajo con DCM y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH/DCM proporcionó el producto deseado como un aceite naranja oscuro (172 mg, 96 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>, 211,11; m/z hallado 212,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,03 (s, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 7,52 – 7,43 (m, 3H), 4,16 (s, 2H), 3,09 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

Intermedio 2: 4-cloro-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidina-7 (8H) -carboxilato de terc-butilo.



A una solución del producto del Intermedio 1, la etapa a (1,26 g, 5,02 mmol) en DCE (36 ml) se añadió PPh<sub>3</sub> (2,69 g, 10,05 mmol) seguido de CCl<sub>4</sub> (1,46 ml, 15,07 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2,5 horas. La mezcla se concentró al vacío y se cromatografió sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (1,20 g, 88 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 269,09; m/z hallado 270,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,79 (s, 1H), 4,65 (br s, 2H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 2,93 – 2,82 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

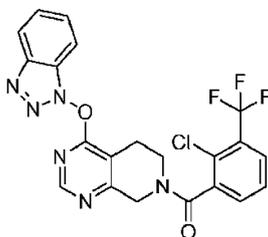
Intermedio 3: 4-Cloro-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina:



Intermedio 3, Etapa a: 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. Al Intermedio 2 (521 mg, 1,93 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (4 ml). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se redisolvió en DCM, se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Después de agitar durante 30 minutos, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con IPA al 5 % en DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo muy pálido (304, 93 %). Este material se usó sin purificación adicional. EM (ESI) mas. calc. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>, 169,04; m/z hallado 170,1 [M+H]<sup>+</sup>.

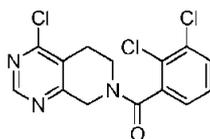
Intermedio 3, Etapa b: 4-Cloro-7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina; A una solución del producto de la Etapa 3 del Intermedio 3 (305 mg, 1,80 mmol) en DCM (9 ml) se añadió ácido 2-cloro-3-(trifluorometil) benzoico (404 mg, 1,80 mmol) seguido de EDCI (517 mg, 2,70 mmol), HOBt (170 mg, 1,26 mmol) y TEA (0,50 ml, 3,60 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y luego se cargó directamente en una columna. La cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano proporcionó el producto deseado (267 mg, 39 %) y 4-(1H-benzotriazol-1-iloxi)-7-([2-cloro-3-(trifluorometil) fenil] carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina (203 mg, 24 %) como un producto secundario. EM (ESI) mas. calc. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 375,02; m/z hallado 376,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,89 – 8,74 (m, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 5,13 – 4,94 (m, 1H), 4,54 – 4,35 (m, 1H), 4,23 – 4,06 (m, 1H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 3,10 – 2,78 (m, 2H).

Intermedio 4: 4-(1H-Benzotriazol-1-iloxi)-7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;



El intermedio 4 se formó como un producto secundario durante la síntesis del Intermedio 3 en la etapa b. MS (ESI) mas. calc. C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 474,08; m/z hallado 475,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 – 8,40 (m, 1H), 8,16 – 8,11 (m, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 5H), 5,18 – 5,03 (m, 1H), 4,62 – 4,42 (m, 1H), 4,32 – 4,18 (m, 1H), 3,75 – 3,62 (m, 1H), 3,30 – 3,01 (m, 2H).

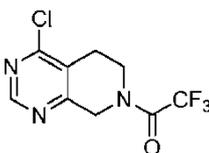
Intermedio 5: 4-Cloro-7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina.



Intermedio 5, Etapa a: 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. Al Intermedio 2 (1,23 g, 4,54 mmol) en DCM (23 ml) se añadió TFA (9 ml). Después de agitar durante 3 h, la mezcla se concentró al vacío y se usó sin purificación adicional. EM (ESI) mas. calc. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>, 169,04; m/z hallado 170,1 [M+H]<sup>+</sup>.

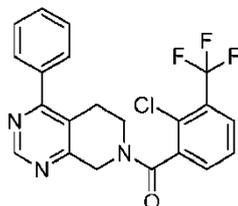
Intermedio 5, Etapa b: 4-Cloro-7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina. A una mezcla heterogénea de ácido 2,3-diclorobenzoico (894 mg, 4,68 mmol) en DCM (23 ml) se añadió cloruro de oxalilo 2 M en DCM (2,73 ml) seguido de 3 gotas de DMF. Se produjo un burbujeo suave y, después de completar el burbujeo, la mezcla se concentró a vacío y luego se recargó con DCM nuevo (12 ml). A continuación, se añadió el producto del Intermedio 5, etapa a (771 mg, 4,54 mmol) como una solución en DCM (12 ml) seguido de Et<sub>3</sub>N (2,97 ml, 21,36 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante varias horas y luego se concentró parcialmente al vacío y se cargó el filtro sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto del título (585 mg, 38 %) MS (ESI) mas. calc. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 340,99; m/z hallado 342,0 [M+H]<sup>+</sup> y 1-(4-cloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona como un producto secundario (262 mg, 22 %).

Intermedio 6: 1-(4-cloro-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidina-7(8H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona.



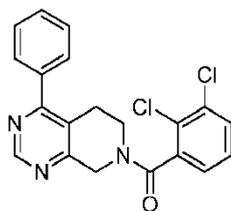
El intermedio 6 se formó como un producto secundario durante la síntesis del Intermedio 4 en la etapa b. MS (ESI) mas. calc.  $C_9H_7ClF_3N_3O$ , 265,02; m/z hallado 266,0  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 1: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;



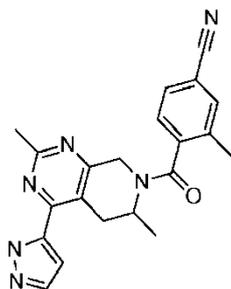
A una solución del Intermedio 1 (55 mg, 0,26 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (60 mg, 0,26 mmol) seguido de EDCI (75 mg, 0,39 mmol), HOBt (28 mg, 0,21 mmol) y TEA (0,72 ml, 0,52 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y luego se cargó directamente en una columna. La cromatografía sobre  $SiO_2$  eluyendo con EtOAc/hexano proporcionó el producto deseado como una espuma incolora (80 mg, 73 %). EM (ESI) mas. calc.  $C_{21}H_{15}ClF_3N_3O$ , 417,09; m/z hallado 418,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,16 – 9,03 (m, 1H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,65 – 7,46 (m, 7H), 5,16 – 5,02 (m, 1H), 4,61 – 4,42 (m, 1H), 4,09 – 3,97 (m, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 1H), 3,11 – 2,83 (m, 2H).

Ejemplo 2: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI) mas. calc.  $C_{20}H_{15}Cl_2N_3O$ , 383,06; m/z hallado 384,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,16 – 9,02 (m, 1H), 7,65 – 7,46 (m, 6H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,28 – 7,26 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,61 – 4,43 (m, 1H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 1H), 3,13 – 2,82 (m, 2H).

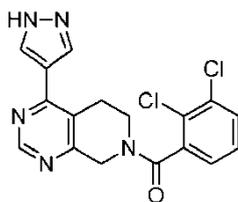
Ejemplo 3: 4-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidin-7-carbonil)-3-metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el ácido 4-ciano-2-metilbenzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI) masa calc.  $C_{21}H_{20}N_6O$ , 372,2; m/z hallado 373,2  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11,65 – 10,82 (s, 1H), 7,83 – 7,29 (m, 4H), 7,04 – 6,73 (m, 1H), 5,88 – 5,27 (m, 1H), 4,81 – 3,91 (m, 2H), 3,61 – 2,95 (m, 2H), 2,90 – 2,06 (m, 6H), 1,42 – 1,08 (m, 3H).

Ejemplo 4: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina

5



10 Ejemplo 4, Etapa a: 4-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d] pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo. A un vial de microondas se le añadió el intermedio 2 (113 mg, 0,42 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1H-pirazol (138 mg, 0,71 mmol) seguido de dioxano (4 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (0,52 ml). A esta mezcla se añadió Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (24 mg, 0,02 mmol) y la reacción se calentó en el microondas durante 1 hora a 150 °C. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano proporcionó el producto deseado como un sólido blanco de cristalización lenta (97 mg, 77 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 301,15; m/z hallado 302,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,82 – 3,70 (m, 2H), 3,07 – 2,93 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

20 Ejemplo 4, Etapa b: 4-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina. Al producto del ejemplo 4, etapa a (81 mg, 0,27 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (0,27 ml). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se concentró al vacío y se cargó directamente en una columna. La cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH/DCM proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (22 mg, 41 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>, 201,10; m/z hallado 202,0 [M+H]<sup>+</sup>.

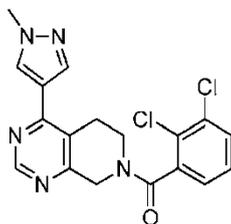
25

Ejemplo 4, etapa c: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo el producto del ejemplo 4, etapa b, por el intermedio 1 y ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI) mas. calc. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>C<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O, 373,05; m/z hallado 373,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,04 – 8,88 (m, 1H), 8,27 – 8,13 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 5,09 – 4,99 (m, 1H), 4,58 – 4,39 (m, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 1H), 3,21 – 2,89 (m, 2H).

30

Ejemplo 5: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina

35



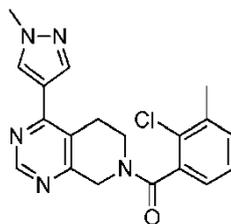
40

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4, sustituyendo 1-metil-4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 4, etapa a. MS (ESI) mas. calculada. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>C<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O, 387,07; m/z hallado 387,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,99 – 8,84 (m, 1H), 8,07 – 7,94 (m, 2H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 1H), 7,24 – 7,21 (m, 1H), 5,06 – 4,96 (m, 1H), 4,54 – 4,37 (m, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 3H), 3,64 – 3,51 (m, 1H), 3,16 – 2,86 (m, 2H).

45

50 Ejemplo 6: 7-(2-cloro-3-metilfenil)carbonil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina

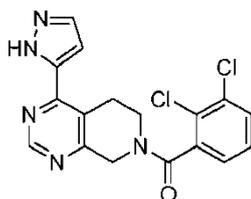
55



60

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4, sustituyendo 1-metil-4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 4, etapa a. y ácido 2-cloro-3-metilbenzoico para ácido 2,3-diclorobenzoico en el Ejemplo 4, etapa c. MS (ESI) masa calc. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O, 367,12; m/z hallado 367,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,00 – 8,84 (m, 1H), 8,09 – 7,93 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 5,10 – 4,95 (m, 1H), 4,58 – 4,38 (m, 1H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 3H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 3,18 – 2,85 (m, 2H), 2,48 – 2,37 (m, 3H).

65

Ejemplo 7: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina**Método I:**

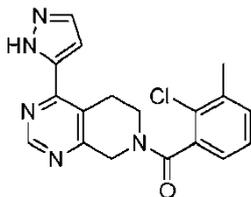
Ejemplo 7, Etapa I-a: 4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina-7(6H)-carboxilato de terc-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4, etapa a, sustituyendo el éster pinacol del ácido 1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico por 4-(4,4,5,5-tetrametilo)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. EM (ESI) mas. calc. Ejemplo 7, Etapa I-a: 4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina. Al producto del ejemplo 7, etapa a (191 mg, 0,50 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (1,24 ml). Después de 2 horas, la reacción se completó y se concentró a vacío para dar un sólido rojo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (ESI) mas. calc.  $C_{10}H_{11}N_5$ , 201,10; m/z hallado 202,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 7, Etapa I-c: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. A una solución del producto del ejemplo 7, etapa I-b (41 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 ml) se añadió ácido 2,3-ciclorobenzoico (33 mg, 0,17 mmol) seguido de EDCI (33 mg, 0,17 mmol), HOBT (16 mg, 0,12 mmol) y TEA (0,60 ml, 0,44 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y luego se cargó directamente en un sistema Prep Agilent con una columna XBridge C18 OBD 50x100 mm eluyendo con 5 a 99 % de  $NH_4OH$  al 0,05 % en  $H_2O/ACN$  durante 17 min para proporcionar el producto deseado como un sólido incoloro (8 mg, 12%). EM (ESI) mas. calc.  $C_{17}H_{13}Cl_2N_5O$ , 373,05; m/z hallado 374,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz,  $CDCl_3$ ): 11,19 (br s, 1H), 9,10 – 8,93 (m, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,36 – 7,22 (m, 2H), 7,00 – 6,93 (m, 1H), 5,16 – 4,99 (m, 1H), 4,60–4,42 (m, 1H), 4,18 – 4,11 (m, 1H), 3,64 – 3,50 (m, 1H), 3,39 – 3,09 (m, 2H).

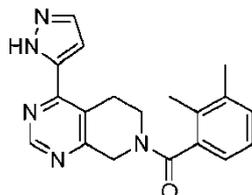
**Método II**

Ejemplo 7, Etapa II-a: 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-[1-(trifluorometil)-2-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4, etapa a, sustituyendo el Intermedio 5 por el Intermedio 2 y el éster d epinacol de ácido 1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. MS (ESI) mas. calc.  $C_{22}H_{21}Cl_2N_5O_2$ , 457,11; m/z hallado 458,1 [M+H]<sup>+</sup>.

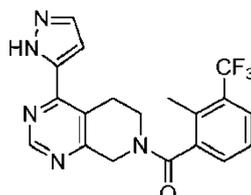
Ejemplo 7, Etapa II-b: 7-[2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. A una solución del producto del Ejemplo 7, la etapa I-a (749 mg, 1,63 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió HCl 6 M (1,09 ml). La mezcla se envejeció durante 3 horas y luego se neutralizó con NaOH sólido (74 mg, 1,84 mmol) disuelto en una cantidad mínima de agua. La mezcla se concentró a continuación al vacío. El material se disolvió en DCM y se agitó durante la noche. La filtración eliminó los sólidos inorgánicos y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía en un sistema Prep Agilent con una columna OBD XBridge C18 50x100 mm eluyendo con  $NH_4OH$  al 5% al 99% 0,05% en  $H_2O/ACN$  durante 17 min produjo el producto deseado como un sólido incoloro (301 mg, 49%). MS (ESI) mas. calc.  $C_{17}H_{13}Cl_2N_5O$ , 373,05; m/z hallado 374,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,10 – 8,93 (m, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,36 – 7,21 (m, 2H), 7,07 – 6,83 (m, 1H), 5,15 – 4,98 (m, 1H), 4,61 – 4,42 (m, 1H), 4,19 – 4,12 (m, 1H), 3,65 – 3,52 (m, 1H), 3,44 – 3,06 (m, 2H).

Ejemplo 8: 7-[(2-cloro-3-metilfenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

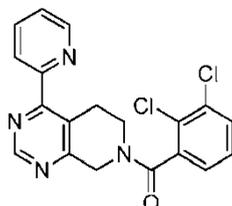
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 7: Método I sustituyendo el ácido 2-cloro-3-metilbenzoico por ácido 2,3-diclorobenzoico en el Ejemplo 7, etapa I-c. MS (ESI) mas. calc.  $C_{18}H_{16}ClN_5O$ , 353,10; m/z hallado 354,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,11 – 8,92 (m, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 1H), 7,35 – 7,13 (m, 3H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 5,17 – 4,98 (m, 1H), 4,62 – 4,42 (m, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 1H), 3,66 – 3,50 (m, 1H), 3,42 – 3,05 (m, 2H), 2,47 – 2,38 (m, 3H).

Ejemplo 9: 7-(2,3-dimetilfenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 7: Método I, sustituyendo el ácido 2,3-dimetilbenzoico por ácido 2,3-diclorobenzoico en el Ejemplo 7, etapa I-c. MS (ESI) mas. calc.  $C_{19}H_{19}N_5O$ , 333,16; m/z hallado 334,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,10 – 8,90 (m, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,25 – 6,90 (m, 4H), 5,28 – 4,88 (m, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 1H), 4,31 – 4,01 (m, 1H), 3,67 – 3,49 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,35 – 2,11 (m, 6H).

Ejemplo 10: 7-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

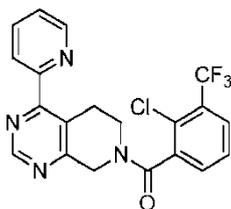
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 7-Método I sustituyendo ácido 2-metil-3-(trifluorometil) benzoico por ácido 2,3-diclorobenzoico en el Ejemplo 7, etapa I-c. EM (ESI) mas. calc.  $C_{19}H_{16}F_3N_5O$ , 387,13; m/z hallado 388,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,10 – 8,93 (m, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,01 – 6,93 (m, 1H), 5,28 – 4,88 (m, 1H), 4,52 – 4,39 (m, 1H), 4,27 – 4,05 (m, 1H), 3,63 – 3,47 (m, 1H), 3,41 – 3,28 (m, 1H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 2,49 – 2,35 (m, 3H).

Ejemplo 11: 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

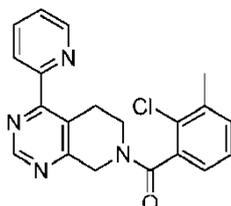
Ejemplo 11, Etapa a: 4-(piridin-2-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d] pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo. A un vial de microondas se añadió el Intermedio 2 (136 mg, 0,50 mmol) y  $Pd(Ph_3)_4$  (29 mg, 0,03 mmol). A estos reactivos sólidos se añadió rápidamente dioxano desgasificado (3 ml) y 2-tri-n-butilestannilpiridina (327 mg, 0,75 mmol). El tubo de microondas se selló y la reacción se calentó a 140 °C durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con KF acuoso saturado y se agitó durante 30 minutos. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre  $SiO_2$  eluyendo con EtOAc/hexano proporcionó el producto deseado (157 mg, 99 %). EM (ESI) mas. calc.  $C_{17}H_{20}N_4O_2$ , 312,16; m/z hallado 313,2  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 11, Etapa b: 4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina. Al producto del ejemplo 11, etapa a (157 mg, 0,50 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1,00 ml). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se concentró al vacío y se cargó directamente en un sistema Prep Agilent con una columna XBridge C18 OBD 50x100 mm eluyendo con 5 a 99 % de  $NH_4OH$  al 0,05 % en  $H_2O/ACN$  durante 17 min para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón (89 mg, 83 %). EM (ESI) mas. calc.  $C_{12}H_{12}N_4$ , 212,11; m/z hallado 213,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,05 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,06 – 7,94 (m, 1H), 7,93 – 7,81 (m, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,16 (s, 4H).

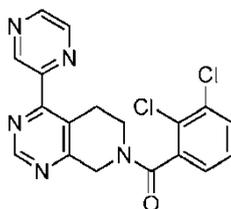
Ejemplo 11, etapa c: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 7, etapa I-c (26 mg, 48 %). EM (ESI) mas. calc.  $C_{19}H_{14}Cl_2N_4O$ , 384,05; m/z hallado 385,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,19 – 9,01 (m, 1H), 8,77 – 8,62 (m, 1H), 8,17 – 8,06 (m, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 5,23 – 4,95 (m, 1H), 4,63 – 4,44 (m, 1H), 4,15 – 3,94 (m, 1H), 3,53 – 3,27 (m, 3H).

Ejemplo 12: 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

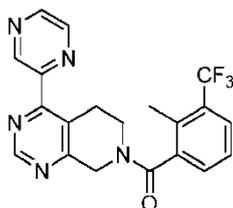
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 11 sustituyendo ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2,3-diclorobenzoico en el ejemplo 11, etapa c. EM (ESI) mas. calc.  $C_{20}H_{14}ClF_3N_4O$ , 418,08; m/z hallado 419,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,18 – 9,02 (m, 1H), 8,76 – 8,63 (m, 1H), 8,17 – 8,08 (m, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 1H), 7,81 – 7,77 (m, 1H), 7,58 – 7,36 (m, 3H), 5,26 – 4,94 (m, 1H), 4,63 – 4,44 (m, 1H), 4,21 – 3,91 (m, 1H), 3,53 – 3,27 (m, 3H).

Ejemplo 13: 7-[(2-cloro-3-metilfenil)carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 11 sustituyendo ácido 2-cloro-3-metilbenzoico por ácido 2,3-diclorobenzoico en el ejemplo 11, etapa c. EM (ESI) mas. calc.  $C_{20}H_{17}ClN_4O$ , 364,11; m/z hallado 365,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,16 – 9,02 (m, 1H), 8,75 – 8,64 (m, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,32 – 7,14 (m, 3H), 5,24 – 4,95 (m, 1H), 4,64 – 4,46 (m, 1H), 4,13 – 3,96 (m, 1H), 3,52 – 3,35 (m, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 2,46 – 2,39 (m, 3H).

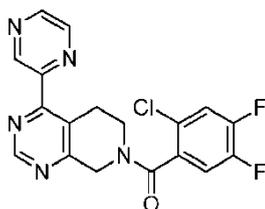
Ejemplo 14: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 11 sustituyendo 2-tributylestannilpirazina por 2-tri-n-butylestannilpiridina en el ejemplo 11, etapa c. EM (ESI) mas. calc.  $C_{18}H_{13}Cl_2N_5O$ , 385,05; m/z hallado 386,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,48 – 9,42 (m, 1H), 9,21 – 9,06 (m, 1H), 8,71 – 8,60 (m, 2H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 2H), 5,19 – 5,01 (m, 1H), 4,64 – 4,46 (m, 1H), 4,09 – 4,04 (m, 1H), 3,57 – 3,43 (m, 2H), 3,37 – 3,23 (m, 1H).

Ejemplo 15: 7-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

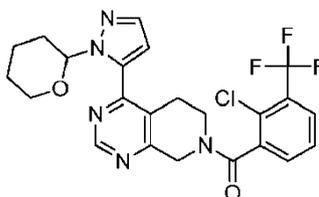
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 11 sustituyendo 2-tributylestannilpirazina por 2-tri-n-butylestannilpiridina en el ejemplo 11, etapa a y ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2,3-diclorobenzoico en el ejemplo 11, etapa c. EM (ESI) mas. calc.  $C_{20}H_{16}F_3N_5O$ , 399,13; m/z hallado 400,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,48 – 9,43 (m, 1H), 9,21 – 9,06 (m, 1H), 8,72 – 8,59 (m, 2H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 5,29 – 4,96 (m, 1H), 4,55 – 4,45 (m, 1H), 4,18 – 3,99 (m, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 3,32 – 3,17 (m, 1H), 2,49 – 2,38 (m, 3H).

Ejemplo 16: 7-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbonil]-4-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



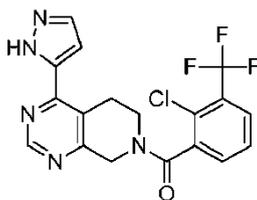
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 11 sustituyendo 2-tributylestannilpirazina por 2-tri-n-butylestannilpiridina en el ejemplo 11, etapa a y ácido 2-cloro-4,5-difluorobenzoico por ácido 2,3-diclorobenzoico en el ejemplo 11, etapa c. EM (ESI) mas. calc.  $C_{18}H_{12}ClF_2N_5O$ , 387,07; m/z hallado 388,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,49 – 9,42 (m, 1H), 9,22 – 9,07 (m, 1H), 8,72 – 8,59 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 5,22 – 4,94 (m, 1H), 4,67 – 4,46 (m, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,57 – 3,51 (m, 1H), 3,47 – 3,42 (m, 1H), 3,39 – 3,24 (m, 1H).

Ejemplo 17: 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4, etapa a, sustituyendo el intermedio 3 por el intermedio 2 y éster pinacol del ácido 1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico por 4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. EM (ESI) mas. calc.  $C_{23}H_{21}ClF_3N_5O_2$ , 491,13; m/z hallado 492,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,19 – 9,03 (m, 1H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 6,59 – 6,45 (m, 1H), 5,92 – 5,79 (m, 1H), 5,37 – 4,82 (m, 1H), 4,65 – 4,42 (m, 2H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,68 – 3,32 (m, 2H), 3,14 – 2,75 (m, 2H), 2,53 – 2,40 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 2H), 1,73 – 1,58 (m, 2H), 1,54 – 1,49 (m, 1H).

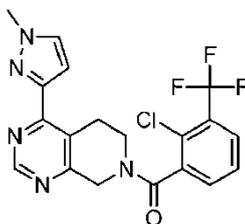
Ejemplo 18: (4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona.



A una solución del Ejemplo 17 (224 mg, 0,46 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió HCl 6 M (0,30 ml) La mezcla se envejeció durante 3 horas y luego se neutralizó con NaOH sólido (74 mg, 1,84 mmol) disuelto en una cantidad mínima de agua. A continuación, la mezcla se concentró al vacío. El material se disolvió en DCM y se agitó durante la noche. La filtración eliminó los sólidos inorgánicos y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía sobre  $SiO_2$  EtOAc/hexano proporcionó el compuesto deseado como una espuma incolora (151 mg, 81 %). EM (ESI) mas. calc.  $C_{18}H_{13}ClF_3N_5O$ , 407,08; m/z hallado 408,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,10 – 8,95 (m, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,58 – 7,45 (m, 2H), 7,05 – 6,89 (m, 1H), 5,18 – 4,98 (m, 1H), 4,60 – 4,41 (m, 1H), 4,25 – 4,04 (m, 1H), 3,64 – 3,51 (m, 1H), 3,43 – 3,09 (m, 2H).

Ejemplo 19: 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

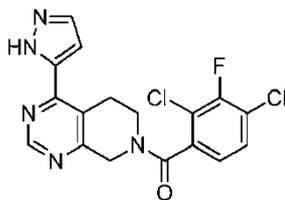
5



10 A una solución del Ejemplo 18 (137 mg, 0,33 mmol) en DMF (3 ml) se añadió NaH, dispersión al 60 % en aceite mineral (16 mg, 0,40 mmol). Después de 30 minutos, se añadió MeI (0,03 ml, 0,40 mmol). Después de varias horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación en un sistema Prep Agilent con una columna OBD XBridge C18 50x100 mm eluyendo con NH<sub>4</sub>OH al 5 % al 99 % 0,05% en H<sub>2</sub>O/ACN durante 17 min  
15 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (61,2 mg, 43 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 421,09; m/z hallado 422,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,09 – 8,92 (m, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,58 – 7,42 (m, 3H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 5,19 – 4,92 (m, 1H), 4,58 – 4,38 (m, 1H), 4,22 – 3,94 (m, 4H), 3,57 – 3,22 (m, 3H).

20 Ejemplo 20: 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

25



30

Ejemplo 20, Etapa a: 4-(1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina; El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4, etapa a, sustituyendo el intermedio 6 por el intermedio 2 y éster pinacol del ácido 1-(tetrahidropiran-2-il) -1H-pirazol-5-borónico por 4-(4,4,5,5-tetrametilo)-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1H-pirazol. EM (ESI) mas. calc. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O, 285,156; m/z hallado 286,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,09 – 9,03 (m, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 6,56 – 6,50 (m, 1H), 5,84 – 5,75 (m, 1H), 4,27 – 4,00 (m, 2H), 3,96 – 3,88 (m, 1H), 3,50 – 3,39 (m, 1H), 3,32 – 3,25 (m, 1H), 3,12 – 3,03 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,53 – 2,42 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,74 – 1,48 (m, 3H).

35

40 Ejemplo 20, Etapa b: 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo el producto del ejemplo 20, etapa a, por el intermedio 1 y ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI) mas. calc. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 475,10; m/z hallado 476,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,18 – 9,03 (m, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,58 – 6,45 (m, 1H), 5,92 – 5,80 (m, 1H), 5,36 – 4,8 (m, 1H), 4,64 – 4,3 (m, 1H), 3,94 – 3,31 (m, 4H), 3,17 – 2,75 (m, 2H), 2,53 – 2,39 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,73 – 1,60 (m, 2H), 1,55 – 1,48 (m, 1H).

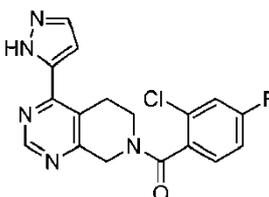
45

Ejemplo 20, Etapa c: 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. Se añadió TFA (0,97 ml, 0,24 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 20, etapa b (116 mg, 0,24 mmol) en DCM (1 ml) que contenía trietilsilano (0,1 ml, 0,61 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío y luego se destiló azeotrópicamente 2 veces con tolueno. El residuo se purificó sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (97 mg, 100 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O, 391,04; m/z hallado 392,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,11 – 8,93 (m, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 5,14 – 4,96 (m, 1H), 4,61 – 4,40 (m, 1H), 4,17 – 4,11 (m, 1H), 3,67 – 3,51 (m, 1H), 3,36 – 3,08 (m, 2H).

50

55 Ejemplo 21: 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

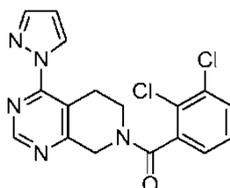
60



65

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 20 sustituyendo ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico por ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico en el ejemplo 20, etapa b. EM (ESI) mas. calc.  $C_{17}H_{13}ClFN_5O$ , 357,08; m/z hallado 358,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,10 – 8,92 (m, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,25 – 7,04 (m, 2H), 6,98 – 6,89 (m, 1H), 5,16 – 4,93 (m, 1H), 4,64 – 4,40 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 3,67 – 3,52 (m, 1H), 3,35 – 3,05 (m, 2H).

Ejemplo 22: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina

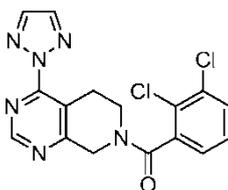


Ejemplo 22, Etapa a: A una suspensión de NaH (60 % de dispersión en aceite mineral (25 mg, 0,62 mmol)) en DMF (3 ml) se añadió pirazol (39 mg, 0,57 mmol). Cuando la evolución del gas había cesado y la mezcla era homogénea, se añadió el Intermedio 2 (139 mg, 0,51 mmol). La reacción se volvió inmediatamente de color rojo oscuro y cálida al tacto. Después de envejecer durante la noche, la mezcla se diluyó con  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre  $SiO_2$  eluyendo con EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto deseado como un aceite incoloro viscoso (81 mg, 52 %). EM (ESI) mas. calc.  $C_{15}H_{19}N_5O_2$ , 301,15; m/z hallado 302,0  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,83 (s, 1H), 8,63 – 8,56 (m, 1H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 6,51 – 6,47 (m, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 2H), 3,72 – 3,64 (m, J = 5,8 Hz, 2H), 3,42 – 3,32 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo 22, Etapa b: 4-(1H-pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina. Al producto del ejemplo 22, etapa a (78 mg, 0,26 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,26 ml). Después de agitar 3 horas, la reacción se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en DCM y se trató con resina Dowex 550A para neutralizar la sal de TFA. La resina se eliminó por filtración y la concentración proporcionó un sólido amarillo (50 mg, 97 %). Este material se usó sin purificación adicional. EM (ESI) mas. calc.  $C_{10}H_{11}N_5$ , 201,10; m/z hallado 202,0  $[M+H]^+$ .

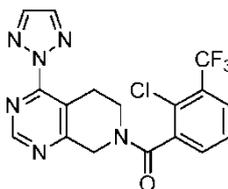
Ejemplo 22, etapa c: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo el producto del ejemplo 22, etapa b, por el intermedio 1 y ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI) mas. calc.  $C_{17}H_{13}Cl_2N_5O$ , 373,05; m/z hallado 374,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,91 – 8,76 (m, 1H), 8,66 – 8,61 (m, 1H), 7,85 – 7,74 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 2H), 6,53 – 6,48 (m, 1H), 5,21 – 4,94 (m, 1H), 4,60 – 4,42 (m, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 1H), 3,58 – 3,49 (m, 2H), 3,47 – 3,32 (m, 1H).

Ejemplo 23: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 22 sustituyendo 1H-1,2,3-triazol por pirazol en el ejemplo 22, etapa a. EM (ESI) mas. calc.  $C_{16}H_{12}Cl_2N_6O$ , 374,05; m/z hallado 375,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,12 – 8,97 (m, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,36 – 7,23 (m, 2H), 5,23 – 5,04 (m, 1H), 4,67 – 4,49 (m, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 3,60 – 3,42 (m, 2H), 3,36 – 3,21 (m, 1H).

Ejemplo 24: 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

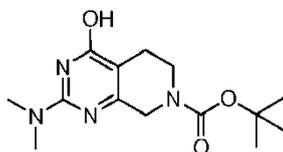


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 22 sustituyendo 1H-1,2,3-triazol por pirazol en el ejemplo 22, etapa a y ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico para ácido 2,4-diclorobenzoico. EM (ESI)

mas. calc.  $C_{17}H_{12}ClF_3N_6O$ , 408,07; m/z hallado 409,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,12 – 8,98 (m, 1H), 8,02 – 7,96 (m, 2H), 7,83 – 7,78 (m, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 5,27 – 5,03 (m, 1H), 4,66 – 4,48 (m, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 1H), 3,57 – 3,43 (m, 2H), 3,36 – 3,22 (m, 1H).

5 Intermedio 7: 2-(dimetilamino)-4-hidroxi-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidina-7 (8H)-carboxilato de terc-butilo.

10

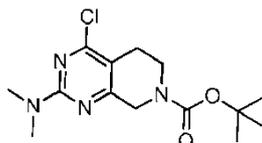


15 Se añadieron  $K_2CO_3$  (563 mg, 4,07 mmol) y sulfato de 1,1-dimetilguanidina (566 mg, 2,04 mmol) a una suspensión de N-BOC-3-oxopiperidina-4-carboxilato de etilo en MeOH (2 ml) y  $H_2O$  (1 ml) en un vial de 40 ml. La reacción se calentó en un bloque de aluminio a 70 °C durante 90 minutos. El análisis LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se acidificó a pH 3 y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para obtener 2-(dimetilamino)-4-hidroxi-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color amarillo claro, que se usó sin más purificación. EM (ESI): mas. calc. Para  $C_{14}H_{22}N_4O_3$ , 294,3; m/z hallado 295,3  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  4,29 – 4,11 (m, 2H), 3,71 – 3,46 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,42 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,58 – 1,38 (m, 9H).

20

25 Intermedio 8: 4-cloro-2-(dimetilamino)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidina-7(8H) -carboxilato de terc-butilo.

25



30

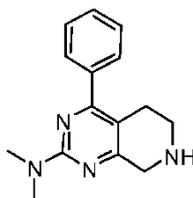
35 Se añadió trifetilfosfina (186 mg, 0,694 mmol) a una solución de 4-hidroxi-2-metil-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (92 mg, 0,347 mmol) y  $CCl_4$  (160 mg, 1,04 mmol) en DCE (5 ml). La reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas, en la que la TLC no mostró material de partida restante. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por sgc, gradiente de 0-10 0% de hexanos-EtOAc durante 12 minutos. Se aisló 4-cloro-2-(dimetilamino)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (82 mg, 79 %). EM (ESI): mas. calc. para  $C_{14}H_{21}ClN_4O_2$ , 313,3; m/z hallado 295,3  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,37 (s, 2H), 3,73 – 3,46 (m, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 2H), 1,53 – 1,34 (m, 9H).

35

40 Intermedio 9: N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina.

40

45



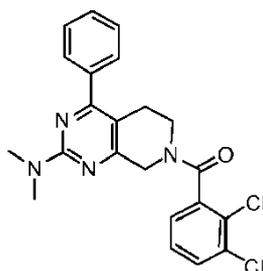
50 Se combinaron 4-cloro-2-(dimetilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (82 mg, 0,262 mmol), ácido fenilborónico (49 mg, 0,393 mmol),  $Pd(Ph_3P)_4$  (15 mg, 0,013 mmol) y  $Na_2CO_3$  acuoso 1M (0,524 ml, 0,524 mmol) en dioxano (4 ml) en un vial de 40 ml y se calentaron a 100 °C durante la noche en un bloque de calentamiento de aluminio. La mezcla en bruto se repartió entre EtOAc/ $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por gradiente sgc 0-100 % de Hexano-EtOAc durante 8 minutos. El producto purificado se disolvió luego en DCM (2 ml) y se trató con TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se neutralizó con una solución de  $NaHCO_3$  saturado y se extrajo con DCM (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para aislar N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-2-amina. (85 mg, 99 %) EM (ESI): mas. calc. para  $C_{15}H_{18}N_4$ , 254,3 m/z hallado 255,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 3H), 4,28 – 4,12 (m, 2H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 3,19 (s, 6H), 3,08 – 2,83 (m, 2H).

55

60

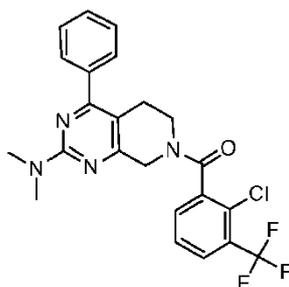
65 Ejemplo 25: 7-[2,3-Diclorofenil]carbonil]-N, N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-2-amina.

65



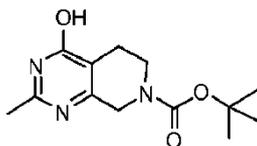
El Intermedio 9 (40 mg, 0,157 mmol), HATU (60 mg, 0,157 mmol), TEA (32  $\mu$ l, 0,236 mmol) y ácido 2,3-diclorobenzoico (30 mg, 0,157 mmol) se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla en bruto se concentró a vacío y se purificó directamente usando HPLC de preparación de fase inversa en un sistema Prep Agilent con una columna XBridge C18 OBD 50x100 mm eluyendo con 5 a 99 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,05 % en  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$  durante 17 min para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (30 mg, 45 %). EM (ESI): mas. calc.  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ , 426,1; m/z hallado 427,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 3H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 4,85 – 4,93 (m, 1H), 4,47 – 4,16 (m, 1H), 4,03 – 3,79 (m, 1H), 3,45 – 3,27 (m, 1H), 3,27 – 3,10 (m, 6H), 2,86 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 2,81 – 2,62 (m, 1H).

Ejemplos 26: 7-{{2-cloro-3-(trifluorometil)fenil}carbonil}-N,N,-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina..



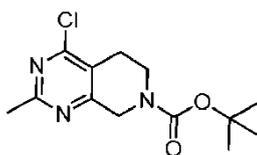
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 25 sustituyendo ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2,3-diclorobenzoico. EM (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$ , 460,9; m/z hallado 461,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 – 7,73 (m, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 4H), 4,99 – 4,77 (m, 1H), 4,42 – 4,19 (m, 1H), 4,05 – 3,82 (m, 1H), 3,44 – 3,28 (m, 1H), 3,28 – 3,18 (s, 3H), 3,19–3,11 (s, 3H), 2,92 – 2,83 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,80 – 2,61 (m, 1H).

Intermedio 10: 4-hidroxi-2-metil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo:



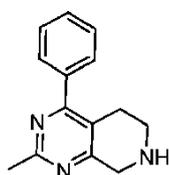
Se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (535 mg, 3,87 mmol) y clorhidrato de acetamida (185 mg, 2,04 mmol) a una suspensión de N-BOC-3-oxopiperidina-4-carboxilato de etilo (525 mg, 1,93 mmol) en MeOH (3ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) en un vial de 40 ml. La reacción se calentó en un bloque de aluminio a 70  $^\circ\text{C}$  durante 90 minutos. El análisis LCMS indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se acidificó después a pH 3 y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para obtener 4-hidroxi-2-metil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. El producto se usó sin purificación adicional (473 mg, 93 %). EM (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ , 265,1 m/z hallado 266,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,37 (s, 2H), 3,71 – 3,50 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,50 – 2,38 (m, 3H), 1,52 – 1,41 (m, 9H).

Intermedio 11: 4-cloro-2-metil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo:



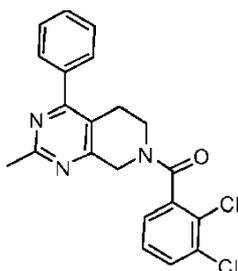
5  
10  
15  
Se añadió trifetilfosfina (186 mg, 0,694 mmol) a una solución del Intermedio 10 (92 mg, 0,347 mmol) y  $\text{CCl}_4$  (160 mg, 1,04 mmol) en DCE (5 ml). La reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas, después de lo cual, la TLC indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante sgc, con un gradiente de 0-100 % de hexanos-EtOAc durante 12 minutos para proporcionar 4-cloro-2-metil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de de terc-butilo como un aceite amarillo claro (73 mg, 74 %). EM (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$  283,11 m/z hallado 284,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,59 (s, 2H), 3,72 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Intermedio 12: 2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina:



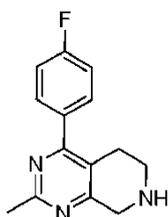
20  
25  
30  
35  
40  
El Intermedio 11 (73 mg, 0,293 mmol), ácido fenilborónico (55 mg, 0,439 mmol),  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (16 mg, 0,015 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso 1M (0,586 ml, 0,586 mmol) se combinaron en dioxano (3 ml) en un vial de microondas y se calentó a 150 °C durante 1 hora en el microondas. El análisis LCMS indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla en bruto se repartió entre EtOAc/ $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por gradiente sgc 0-100 % de Hexano-EtOAc durante 8 minutos. El producto purificado se disolvió luego en DCM (2 ml) y se trató con TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se neutralizó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con DCM (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para aislar 2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-2-amina como un aceite amarillo (59 mg, 89 %). EM (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3$ , 225,3 m/z hallado 226,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 – 7,99 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,49 – 7,34 (m, 3H), 4,23 – 4,13 (m, 1H), 3,84 – 3,66 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,16 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,71 (s, 2H).

Ejemplo 27: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



45  
50  
55  
60  
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el Intermedio 12 por el Intermedio 9. MS (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ , 397,1; m/z hallado 398,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 5H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,63 – 4,36 (m, 1H), 4,09 – 3,87 (m, 1H), 3,50 – 3,33 (m, 1H), 3,05 – 2,86 (m, 2H), 2,81 – 2,61 (m, 3H).

Intermedio 13: 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina.



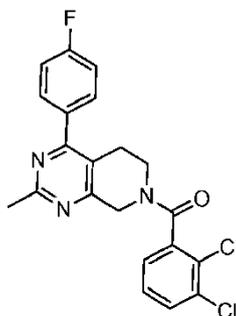
60  
65

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 9 sustituyendo el Intermedio 11 por el Intermedio 8 y ácido 4-fluorofenilborónico por ácido 4-fenilborónico. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 2H), 4,19 – 4,09 (s, 2H), 3,19 – 3,07 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,87 – 2,76 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,74 – 2,67 (s, 3H).

5

Ejemplo 28: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

10



15

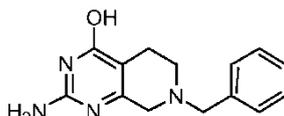
20

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el Intermedio 13 por el Intermedio 9. MS (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}$ , 415,1; m/z hallado 416,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 – 7,49 (m, 3H), 7,36 – 7,12 (m, 4H), 5,07 – 4,96 (m, 1H), 4,60 – 4,35 (m, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 1H), 3,55 – 3,32 (m, 1H), 3,06 – 2,85 (m, 2H), 2,78 – 2,64 (m, 3H).

25

Intermedio 14: 2-amino-7-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-4-ol.

30



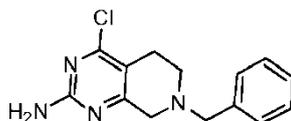
Se añadió carbonato de guanidina (343 mg, 1,87 mmol) a una solución de hidrocloreto de 1-bencil-4-etoxicarbonil-3-piperidina (488 mg, 1,87 mmol) en tBuOH (18 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se acidificó con HCl 1N a pH 5 y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y los sólidos se secaron para obtener 2-amino-7-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-4-ol como un sólido amarillo (320 mg, 67 %). EM (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ , 256,3; m/z hallado 257,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,40 – 7,26 (m, 5H), 3,71 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,73 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

35

40

Intermedio 15: 7-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-4-amina.

45



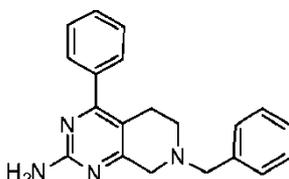
Se añadió  $\text{POCl}_3$  (0,580 ml, 6,24 mmol) a una suspensión de Intermedio 14 (160 mg, 0,624 mmol) y dimetil anilina (79  $\mu\text{l}$ , 0,624 mmol) en DCE (5 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante la noche. La reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por sgc usando un gradiente de 0-100 % de Hexano-EtOAc durante 8 minutos. Se aisló 7-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-4-amina como un aceite amarillo claro. (22 mg, 12 %) EM (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$ , 274,7; m/z hallado 275,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 – 7,26 (m, 5H), 4,92 (s, 2H), 3,76 – 3,60 (m, 2H), 3,44 (d, J = 20,4 Hz, 2H), 2,82 – 2,61 (m, 4H).

50

55

Intermedio 16: 7-bencil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3-d] pirimidin-4-amina:

60

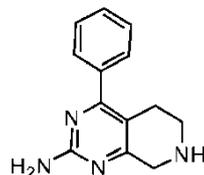


65

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 12 sustituyendo el Intermedio 15 por el Intermedio 11. MS (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4$ , 316,4; m/z hallado 317,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

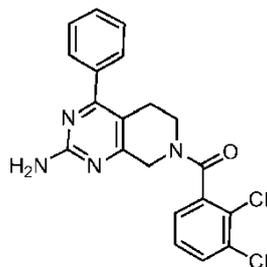
7,72 – 7,62 (m, 3H), 7,49 – 7,39 (m, 4H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,78 – 2,58 (m, 4H).

Intermedio 17: 4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina:



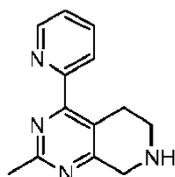
Se combinaron el Intermedio 16 (24 mg, 0,0759 mmol), cloroformiato de 1-cloroetilo (17  $\mu$ l, 0,152 mmol) y DIEA (26  $\mu$ l, 0,152 mmol) se combinaron en DCM (3 ml) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con MeOH (5 ml) y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 1 hora. La solución se concentró a vacío y el producto deseado se usó sin purificación adicional. EM (ESI): mas. calc. para  $C_{13}H_{14}N_4$ , 226,3; m/z hallado 227,2  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 29: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el Intermedio 17 por el Intermedio 9. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{20}H_{16}Cl_2N_4O$ , 398,1; m/z hallado 399,3  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,57 – 7,42 (m, 5H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 5,10 – 4,77 (m, 3H), 4,44 – 4,20 (m, 1H), 4,07 – 3,84 (m, 1H), 3,48 – 3,29 (m, 1H).

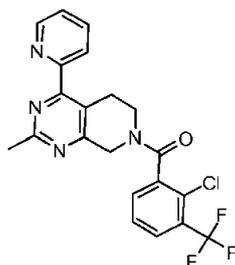
Intermedio 18: 2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina:



El Intermedio 11 (227 mg, 0,800 mmol), 2-tri-n-butilestannilpiridina (519 mg, 1,20 mmol) y  $Pd(Ph_3P)_4$  (46 mg, 0,04 mmol) se combinaron en un vial de microondas. Se añadió dioxano (2 ml) que había sido desgasificado con una corriente de  $N_2$  (g) y el vial se selló y se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $H_2O$  y se añadieron 2 g de KF al 50 % en peso sobre celite. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y después se filtró. El material acuoso se extrajo con EtOAc (2 veces) y las capas orgánicas combinadas se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice eluida con hexanos/EtOAc proporcionó el producto deseado como un sólido marrón. El producto se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio 18 como un aceite marrón. (169 mg, 93 %) RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,68 (s, 1H), 7,97 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,92 – 7,80 (m, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,22 (s, 4H), 2,73 (s, 3H).

Ejemplo 30: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-2-metil-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

5



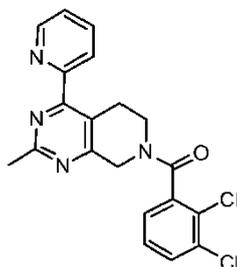
10

15

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 25 sustituyendo el Intermedio 18 por el intermedio 9 y ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2,3-diclorobenzoico. EM (ESI): mas. calc. para  $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O$ , 432,8; m/z hallado 433,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,77 – 8,61 (m, 1H), 8,11 – 7,98 (m, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 1H), 7,62 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 5,24 – 4,87 (m, 1H), 4,64 – 4,37 (m, 1H), 4,24 – 3,84 (m, 1H), 3,44 – 3,15 (m, 3H), 2,80 – 2,68 (m, 3H).

Ejemplo 31: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

20



25

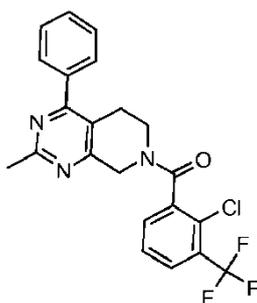
30

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el Intermedio 18 por el Intermedio 9. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{20}H_{16}Cl_2N_4O$ , 398,1; m/z hallado 399,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,75 – 8,62 (m, 1H), 8,10 – 8,00 (m, 1H), 7,92 – 7,81 (m, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 5,20 – 4,87 (m, 1H), 4,60 – 4,35 (m, 1H), 4,26 – 3,87 (m, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,39 – 3,16 (m, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 3H).

35

Ejemplo 32: 7-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

40



45

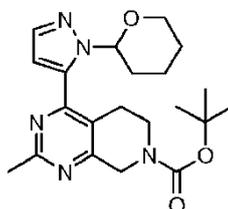
50

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 25 sustituyendo el Intermedio 12 por el intermedio 9 y ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2,3-diclorobenzoico. EM (ESI): mas. calc.  $C_{22}H_{17}ClF_3N_3O$ , 431,8; m/z hallado 432,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,98 – 7,90 (m, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,58 – 7,49 (m, 3H), 5,17 – 5,05 (m, 1H), 4,92 – 4,85 (s, 1H), 4,14 – 3,95 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,04 – 2,98 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 2,97 – 2,78 (m, 1H), 2,75 – 2,59 (m, 3H).

55

Intermedio 19: 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo

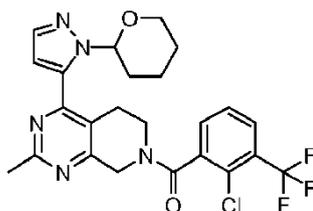
60



65

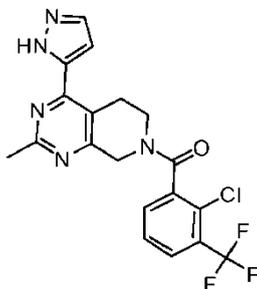
El Intermedio 11 (519 mg, 1,83 mmol), éster de pinacol de ácido 1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (589 mg, 2,01 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (105 mg), 0,0915 mmol, y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1M (4,57 ml, 4,57 mmol) se combinaron en dioxano (8 ml) en un matraz de fondo redondo y se purgaron con N<sub>2</sub> (g) durante 5 minutos. La reacción se tapó y se calentó a 100 °C durante la noche en un baño de aceite. La mezcla en bruto se repartió entre EtOAc/H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por gradiente sgc 0-100 % de Hexano-EtOAc durante 8 minutos, para dar el producto deseado (670 mg, 92 %). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 399,5; m/z hallado 400,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 20: (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



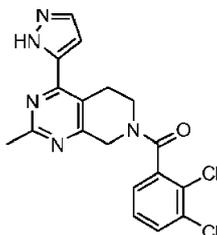
El intermedio 19 (1,4 g, 3,50 mmol) se disolvió en DCM (8 ml) y se trató con TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y se secó al vacío. El residuo se redisolvió luego en DCM (8 ml) y se añadieron DIEA (9 ml, 52,5 mmol), ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (787 mg, 5,50 mmol) y HATU (1,33 g, 3,50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró al vacío y se purificó directamente mediante sgc usando un gradiente de hexano-EtOAc del 0-100 % para proporcionar el Intermedio 20 (506 mg, 29 %) EM (ESI): mas. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 505,9; m/z hallado 506,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 33: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



Se añadió TFA (3 ml) a una solución del Intermedio 20 (713 mg, 1,40 mmol) y trietilsilano (566 µl, 3,52 mmol) en DCM (8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió tolueno (15 ml) y los disolventes se eliminaron al vacío. Se añadió otra porción de tolueno y la mezcla se reconcentró y a continuación se purificó directamente sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de 0-100 % de hexanos/EtOAc durante 12 minutos para obtener el producto deseado. (506 mg, 85 %) (MS (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 421,8; m/z hallado 422,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 – 7,66 (m, 2H), 7,57 – 7,43 (m, 2H), 6,89 (d, J = 22,4 Hz, 1H), 5,15 – 4,90 (m, 1H), 4,58 – 4,33 (m, 1H), 4,29 – 4,13 (m, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 1H), 3,67 – 3,51 (m, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,23 – 2,99 (m, 1H), 2,80 – 2,61 (m, 3H).

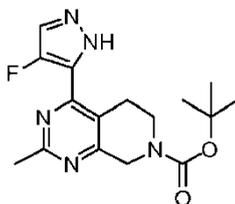
Ejemplo 34: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 33 sustituyendo el ácido 2,3-diclorobenzoico

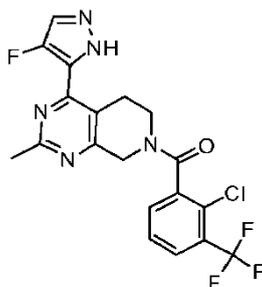
por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 20. MS (ESI): mas. calc.  $C_{18}H_{15}Cl_2N_5O$ , 387,1; m/z hallado 388,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 1H), 5,12 – 4,91 (m, 1H), 4,58 – 4,36 (m, 1H), 4,22 – 4,02 (m, 1H), 3,64 – 3,46 (m, 1H), 3,27 – 2,98 (m, 2H), 2,78 – 2,63 (m, 3H).

5 Intermedio 21: 4-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-metil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo.



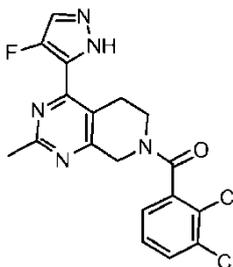
10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 18 sustituyendo 5-tributylestannil-4-fluoropirazol por 2-tri-n-butylestannilpiridina y omitiendo la desprotección. EM (ESI): mas. calc.  $C_{16}H_{20}FN_5O$ , 333,4; m/z hallado 334,2  $[M+H]^+$ .

15 Ejemplo 35: 7-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}-4-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



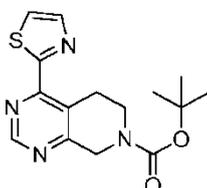
20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 20 sustituyendo el Intermedio 21 por el Intermedio 19. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$ , 439,8; m/z hallado 440,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,86 – 7,76 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 4,97 – 4,72 (m, 1H), 4,42 – 4,27 (m, 1H), 4,05 – 3,87 (m, 1H), 3,52 – 3,37 (m, 2H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,66 – 2,51 (m, 3H).

25 Ejemplo 36: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



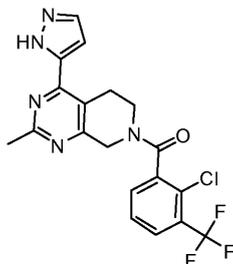
30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 20 sustituyendo el Intermedio 21 por el intermedio 19 y ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI): mas. calc.  $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$ , 405,1; m/z hallado 406,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,01 – 7,92 (m, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 4,95 – 4,72 (m, 1H), 4,42 – 4,25 (m, 1H), 4,07 – 3,81 (m, 1H), 3,17 – 2,91 (m, 3 H), 2,64 – 2,52 (m, 3 H).

35 Intermedio 22: 4-(tiazol-2-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo.



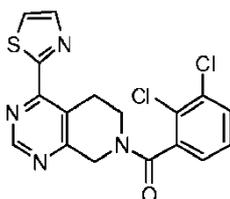
5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 18 sustituyendo el Intermedio 2 por el Intermedio 11 y 2-tributylestanniltiazol por 2-tri-n-butilestannipiridina. EM (ESI): mas. calc. para  $C_{15}H_{18}N_4O_2S$ , 318,4; m/z hallado 319,1  $[M+H]^+$ .

10 Ejemplo 37: 7-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}-4-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



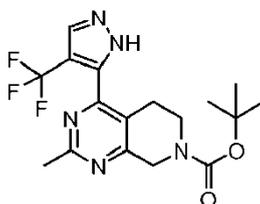
20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 20 sustituyendo el Intermedio 22 por el Intermedio 19. MS (ESI): mas. calc.  $C_{18}H_{12}ClF_3N_4OS$ , 424,8; m/z hallado 425,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,11 – 8,94 (m, 1H), 8,09 – 7,95 (m, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,61 – 7,42 (m, 3H), 5,26 – 4,94 (m, 1H), 4,63 – 4,40 (m, 1H), 4,24 – 4,04 (m, 1H), 3,74 – 3,38 (m, 3H).

25 Ejemplo 38: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil-4-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



35 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 20 sustituyendo el Intermedio 22 por el intermedio 19 y ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI): mas. calc.  $C_{17}H_{12}Cl_2N_4OS$ , 390,0; m/z hallado 391,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,08 – 8,93 (m, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,35 – 7,21 (m, 2H), 5,20 – 4,96 (m, 1H), 4,63 – 4,43 (m, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,68 – 3,51 (m, 3H).

40 Intermedio 23: 2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d] pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo.



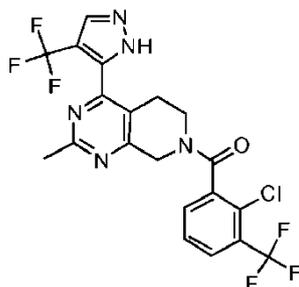
55 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 18 sustituyendo 4-(trifluorometil)-5-(tributylestannil)pirazol por 2-tri-n-butilestannipiridina. EM (ESI): mas. calc. para  $C_{17}H_{20}F_3N_5O_2$ , 383,4; m/z hallado 384,2  $[M+H]^+$ .

60 Ejemplos 39: 7-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}-2-metil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

65

5

10



15

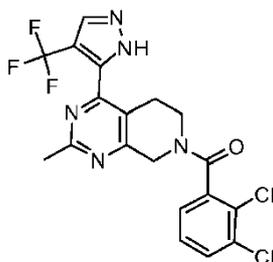
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 20 sustituyendo el Intermedio 23 por el Intermedio 19. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{20}H_{14}ClF_6N_5O$ , 489,8; m/z hallado 491,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,01 – 7,95 (m, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 5,14 – 4,91 (m, 1H), 4,60 – 4,39 (m, 1H), 4,29 – 4,13 (m, 1H), 4,05 – 3,89 (m, 1H), 3,56 – 3,40 (m, 1H), 3,24 – 3,15 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,07 – 2,88 (m, 1H), 2,80 – 2,63 (m, 3H).

20

Ejemplo 40: 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

25

30



35

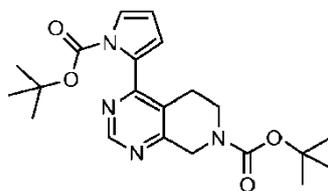
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 20 sustituyendo el Intermedio 23 por el intermedio 19 y ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI): mas. calc. para  $C_{49}H_{14}Cl_2F_3N_5O$ , 455,05; m/z hallado 456,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,01 – 7,95 (m, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 5,14 – 4,92 (m, 1H), 4,62 – 4,38 (m, 1H), 4,27 – 4,07 (m, 1H), 4,06 – 3,88 (m, 1H), 3,56 – 3,40 (m, 1H), 3,23 – 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,08 – 2,86 (m, 1H), 2,79 – 2,59 (m, 3H).

40

Intermedio 24: 4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo.

45

50

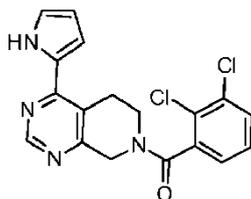


El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 12 sustituyendo el Intermedio 2 por el Intermedio 11 y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico por ácido fenilborónico. La desprotección también se omitió. EM (ESI): mas. calc. para  $C_{21}H_{28}N_4O_4$ , 400,5; m/z hallado 401,2  $[M+H]^+$ .

55

Ejemplo 41: 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

60



65

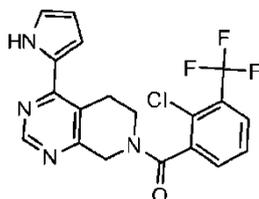
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 20 sustituyendo el Intermedio 24 por el intermedio 19 y ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI): mas. calc.

$C_{18}H_{14}Cl_2N_4O$ , 372,1; m/z hallado 373,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,19 – 9,94 (s, 1H), 8,95 – 8,75 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 7,11 – 6,99 (m, 1H), 6,89 – 6,66 (m, 1H), 6,46 – 6,32 (m, 1H), 5,09 – 4,90 (m, 1H), 4,54 – 4,34 (m, 1H), 4,22 – 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,65 – 3,51 (m, 1H), 3,21 – 3,09 (m, 1H), 3,06–2,87 (m, 1H).

5

Ejemplos 42: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

10



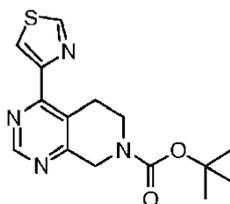
15

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 20 sustituyendo el Intermedio 24 por el Intermedio 19. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{19}H_{14}ClF_3N_4O$ , 406,8; m/z hallado 407,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,15 – 9,97 (s, 1H), 8,93 – 8,76 (m, 1H), 7,84 – 7,71 (m, 1H), 7,58 – 7,38 (m, 2H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 6,89 – 6,68 (m, 1H), 6,48 – 6,33 (m, 1H), 5,12 – 4,88 (m, 1H), 4,54 – 4,32 (m, 1H), 4,30 – 4,03 (m, 1H), 3,69–3,51 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 3,09 – 2,85 (m, 1H).

20

Intermedio 25: 4-(tiazol-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo.

25



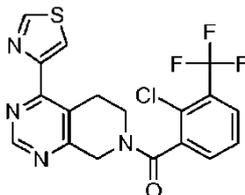
30

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 12 sustituyendo el Intermedio 2 por el Intermedio 11 y éster de pinacol del ácido tiazol-4-borónico por ácido fenilborónico. La desprotección también se omitió. EM (ESI): mas. calc. para  $C_{15}H_{18}N_4O_2S$ , 318,4; m/z hallado 319,1  $[M+H]^+$ .

35

Ejemplos 43: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-4-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

40



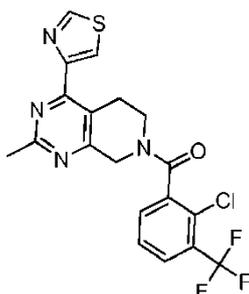
45

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 20 sustituyendo el Intermedio 25 por el Intermedio 19. MS (ESI): mas. calc.  $C_{18}H_{12}ClF_3N_4OS$ , 424,8; m/z hallado 425,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,09 – 8,85 (m, 2H), 8,45 – 8,35 (m, 1H), 7,85 – 7,73 (m, 1H), 7,59 – 7,43 (m, 2H), 5,25 – 4,92 (m, 1H), 4,66 – 4,38 (m, 1H), 4,24 – 3,95 (m, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 3,47 – 3,24 (m, 1H).

50

Ejemplo 44: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-2-metil-4-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

55

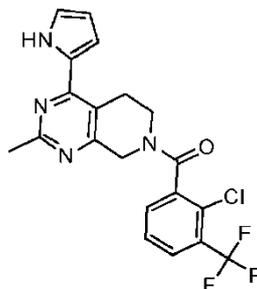


60

65

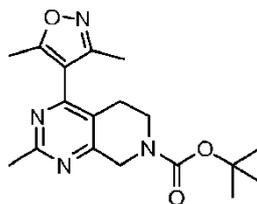
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 43 sustituyendo el Intermedio 11 por el Intermedio 2 en la síntesis del Intermedio 25. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{19}H_{14}ClF_3N_4OS$ , 438,9; m/z hallado 439,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  9,17 – 9,05 (m, 1H), 8,47 – 8,39 (m, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 1H), 7,75 – 7,60 (m, 2H), 5,10 – 4,87 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,20 – 3,95 (m, 1H), 3,58 – 3,48 (m, 1H), 3,41 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 2,74 – 2,56 (m, 3H).

Ejemplos 45: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-2-metil-4-(1H-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



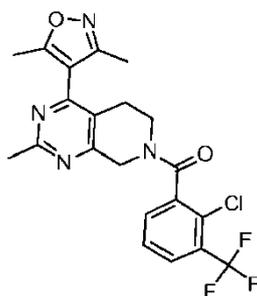
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 42 sustituyendo el Intermedio 11 por el Intermedio 2 en la síntesis del Intermedio 24. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O$ , 420,8; m/z hallado 421,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,84 – 7,72 (m, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 2H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 6,85 – 6,66 (m, 1H), 6,45 – 6,31 (m, 1H), 5,08 – 4,84 (m, 1H), 4,51 – 4,29 (m, 1H), 4,28 – 3,97 (m, 1H), 3,67 – 3,48 (m, 1H), 3,17 – 3,03 (m, 1H), 2,72 – 2,52 (m, 3H), 2,07 – 1,93 (m, 1H).

Intermedio 26: 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidina-7 (8H)-carboxilato de terc-butilo.



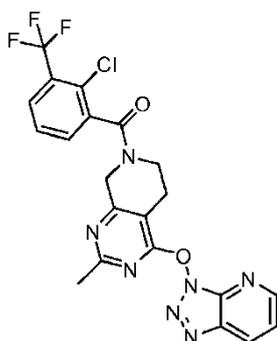
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 12 sustituyendo ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico por ácido fenilborónico y omitiendo la etapa de desprotección. EM (ESI): mas. calc. para  $C_{18}H_{24}N_4O_3$ , 344,4; m/z hallado 345,2  $[M+H]^+$ .

Ejemplos 46: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 20 sustituyendo el Intermedio 26 por el Intermedio 19. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{21}H_{18}ClF_3N_4O_2$ , 450,8; m/z hallado 451,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,83 – 7,75 (m, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 2H), 5,17 – 4,91 (m, 1H), 4,66 – 4,34 (m, 1H), 4,10 – 3,96 (m, 1H), 3,78 – 3,47 (m, 1H), 3,47 – 3,09 (m, 1H), 2,79 – 2,63 (m, 4H), 2,35 (d, J = 19,4 Hz, 3H), 2,22 (d, J = 16,3 Hz, 3H).

Intermedio 27: (4-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)-2-metil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanona.



5

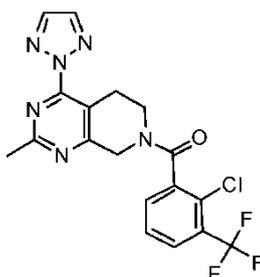
10

15 Se añadió TFA (1,5 ml) a una solución del Intermedio 11 (375 mg, 1,32 mmol) en DCM (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 veces) y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Este residuo se disolvió en DCM (3 ml) y se añadieron ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (296 mg, 1,32 mmol), TEA (0,367 ml, 2,64 mmol) y HATU (502 mg, 1,32 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

20 La mezcla bruta se purificó directamente usando cromatografía sobre gel de sílice eluida con hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. EM (ESI) mas. calc. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 489,8; m/z hallado 490,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 47: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

30



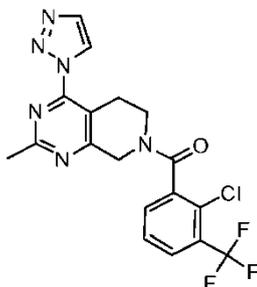
35

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 22 sustituyendo 1H-1,2,3-triazol por pirazol y el Intermedio 27 para el Intermedio 2 en el Ejemplo 22, etapa a. MS (ESI): mas. calc. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 422,8; m/z hallado 423,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 3,60 – 3,48 (m, 1H), 3,38 – 3,32 (m, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 1H), 2,78 – 2,61 (m, 3H), 4,20 – 3,98 (m, 1H), 8,16 – 8,08 (m, 2H), 7,96 – 7,91 (m, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 5,17 – 4,90 (m, 2H).

40

45 Ejemplo 48: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-2-metil-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

50



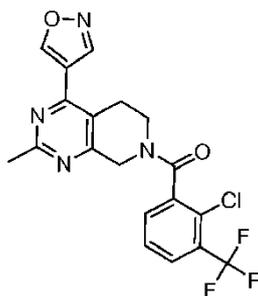
55

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 22 sustituyendo 1H-1,2,3-triazol por pirazol y el Intermedio 27 para el Intermedio 2 en el Ejemplo 22, etapa a. MS (ESI): mas. calc. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 422,8; m/z hallado 423,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,83 – 8,79 (m, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 2H), 7,77 – 7,61 (m, 2H), 5,20 – 4,91 (m, 2H), 4,22 – 4,00 (m, 1H), 3,63 – 3,52 (m, 1H), 3,44 – 3,36 (m, 1H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 2,77 – 2,62 (m, 3H).

60

65 Ejemplo 49: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-4-isoxazol-4-il-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

5



10

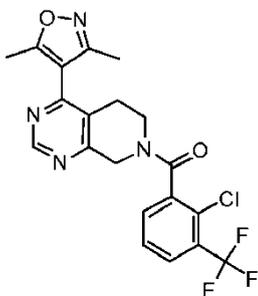
15

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 46 sustituyendo el éster del pinacol del ácido 4-isoxazoleborónico por ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico en la síntesis del Intermedio 26. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{19}H_{14}ClF_3N_4O_2$ , 422,8; m/z hallado 423,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  9,43 – 9,28 (m, 1H), 9,08 – 9,00 (m, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 1H), 7,77 – 7,60 (m, 2H), 5,14 – 5,03 (m, 1H), 4,47 – 4,39 (s, 1H), 4,29 – 4,03 (m, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 1H), 3,03 – 2,89 (m, 1H), 2,72 – 2,57 (m, 3H).

20

Ejemplo 50: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

25



30

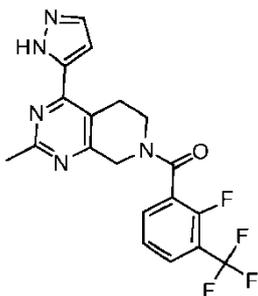
35

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 43 sustituyendo ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico por éster de pinacol de ácido tiazol-4-borónico en la síntesis del Intermedio 25. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{20}H_{16}ClF_3N_4O_2$ , 436,8; m/z hallado 437,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  9,09 – 8,96 (m, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 1H), 5,16 – 4,90 (m, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 1H), 4,18 – 3,96 (m, 1H), 3,65 – 3,48 (m, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 3H), 2,26 – 2,12 (m, 3H).

40

Ejemplo 51: 7-([2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

45



50

55

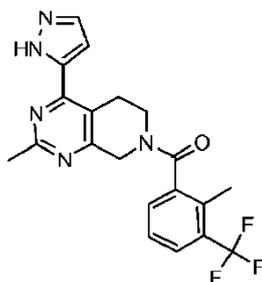
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 33 sustituyendo el ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil) benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil) benzoico en la síntesis del Intermedio 20. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{19}H_{15}F_4N_5O$ , 405,4; m/z hallado 406,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,98 – 7,80 (m, 3H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,92 – 4,76 (m, 1H), 4,55 – 4,41 (m, 1H), 4,06 – 3,91 (m, 1H), 3,56 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,27 – 3,09 (m, 2H), 2,67 – 2,52 (m, 3H).

60

Ejemplo 52: 2-metil-7-([2-metil-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

65

5



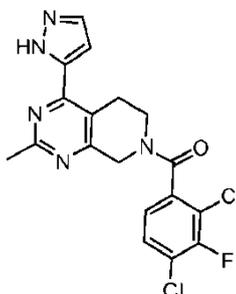
10

15

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 33 sustituyendo el ácido 2-metil-3-(trifluorometil) benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil) benzoico en la síntesis del Intermedio 20. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{20}H_{18}F_3N_5O$ , 401,4; m/z hallado 402,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,46 – 7,32 (m, 2H), 6,95 – 6,84 (m, 1H), 5,20 – 4,83 (m, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 1H), 4,23 – 4,05 (m, 1H), 3,62 – 3,42 (m, 1H), 3,32 – 3,16 (m, 1H), 3,12 – 2,98 (m, 1H), 2,70 (d,  $J = 47,3$  Hz, 3H), 2,49 – 2,29 (m, 3H).

Ejemplo 53: 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

20



25

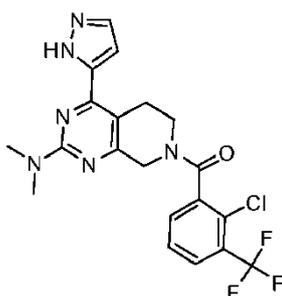
30

35

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 33 sustituyendo el ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 20. MS (ESI): mas. calc.  $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$ , 405,1; m/z hallado 406,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,77 – 7,66 (m, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 1H), 6,97 – 6,80 (m, 1H), 5,12 – 4,90 (m, 1H), 4,59 – 4,34 (m, 1H), 4,20 – 4,00 (m, 1H), 3,65 – 3,47 (m, 1H), 3,35 – 2,99 (m, 2H), 2,80 – 2,59 (m, 3H).

Ejemplo 54: 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N,N-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina.

40



45

50

55

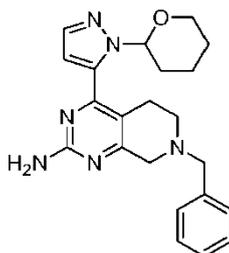
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 33 sustituyendo el Intermedio 11 por el Intermedio 2 en la síntesis del Intermedio 19. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{20}H_{18}ClF_3N_6O$ , 450,8; m/z hallado 451,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,97 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,89 – 7,75 (m, 2H), 7,73 – 7,60 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,85 – 4,56 (m, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 1H), 4,06 – 3,79 (m, 1H), 3,50 – 3,35 (m, 1H), 3,22 – 2,98 (m, 7H), 2,93 – 2,70 (m, 1H).

Intermedio 28: 7-bencil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidin-2-amina;

60

65

5

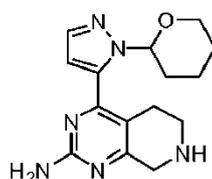


10

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 16 sustituyendo éster de pinacol de ácido 1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico por ácido fenilborónico. EM (ESI): mas. calc. para  $C_{22}H_{26}N_6O$ , 390,5; m/z hallado 391,2  $[M+H]^+$ .

15 Intermedio 29: 4-(1-tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidin-2-amina.

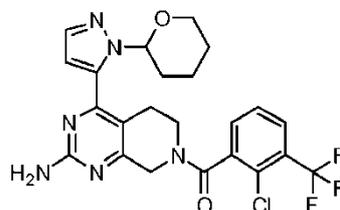
20



25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 17 sustituyendo el Intermedio 28 por el Intermedio 16. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{15}H_{20}N_6O$ , 300,4; m/z hallado 301,2  $[M+H]^+$ .

30 Intermedio 30: (2-amino-4-(1-tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona.

35

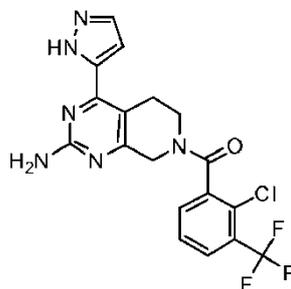


40

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el Intermedio 29 por el Intermedio 9. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{23}H_{22}ClF_3N_6O_2$ , 506,9; m/z hallado 507,2  $[M+H]^+$ .

45 Ejemplo 55: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina.

50



55

60 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 33 sustituyendo el Intermedio 30 por el Intermedio 19. MS (ESI): mas. calc.  $C_{18}H_{14}ClF_3N_6O$ , 422,8; m/z hallado 423,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,86 – 7,74 (m, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 1H), 7,59 – 7,43 (m, 2H), 6,83 – 6,72 (m, 1H), 4,99 – 4,68 (m, 1H), 4,40 – 4,18 (m, 1H), 4,16 – 3,95 (m, 1H), 3,63 – 3,44 (m, 2H), 3,18 – 2,86 (m, 2H).

65 Intermedio 31: 4-((1-feniletil)amino)pentanoato de etilo.

5



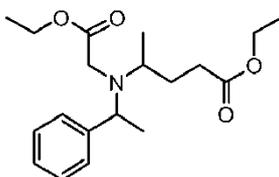
10

Se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (5,97 g, 28,19 mmol) a una solución de levulinato de etilo (2 ml, 14,10 mmol) y DL-alfa-metilbencilamina (1,85 ml, 14,10 mmol) en DCE (25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y DCM, La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para aislar el Intermedio 31 como un aceite amarillo claro (3,16 g, 90 %). EM (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ , 249,3; m/z hallado 250,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15

Intermedio 32: 4-((2-etoxi-2-oxoetil)(1-feniletil)amino)pentanoato de etilo.

20



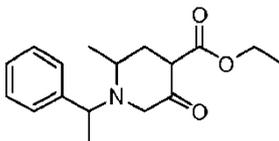
25

Se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (5,37 g, 25,34 mmol) a una solución del intermedio 31 (3,16 g, 31 mmol) y éster etílico de ácido glioxílico (2,56 ml, 25,34 mmol) en DCE (25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y DCM, La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para aislar el Intermedio 32 como un aceite amarillo claro (4,22 g, 99 %). EM (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ , 335,4; m/z hallado 336,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

Intermedio 33: 2-metil-5-oxo-1-(1-feniletil)piperidin-4-carboxilato de etilo.

35



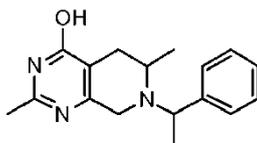
40

Se añadió  $\text{KOtBu}$  (11,26 g, 100 mmol) a una solución del Intermedio 32 (20,2 g, 60 mmol) en tolueno (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró al vacío. La mezcla en bruto se repartió entre DCM y solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de  $\text{NaCl}$  y  $\text{H}_2\text{O}$  y luego se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se añadió Celite y los extractos orgánicos se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre  $\text{SiO}_2$  y se eluyó con  $\text{EtOAc}$ /hexano para proporcionar el Intermedio 33 (11,1 g, 64 %). EM (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ , 289,4; m/z hallado 290,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50

Intermedio 34: 2,6-dimetil-7-(1-feniletil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-4-ol.

55



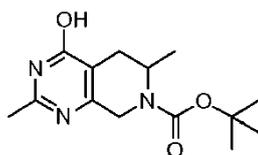
60

El compuesto del título se preparó de una manera analoga al Intermedio 10 sustituyendo el Intermedio 33 por N-BOC-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo. EM (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ , 283,4; m/z hallado 284,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Intermedio 35: 4-hidroxi-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo.

65

5



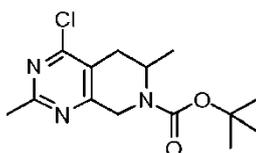
10

El intermedio 34 (1,1 g, 3,88 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml) y THF (15 ml). Se añadieron formiato amónico (1,24 g, 19,4 mmol), anhídrido BOC (1,27 g, 5,82 mmol) y Pd/C al 10 % (413 mg, 0,388 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción en bruto se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró *al vacío*. El Intermedio 35 se obtuvo por purificación sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano (890 mg, 82 %). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 279,3; m/z hallado 280,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Intermedio 36: 4-cloro-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo.

20



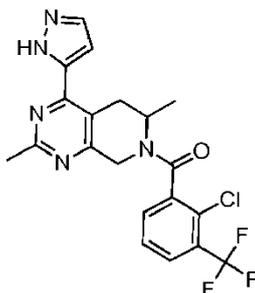
25

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 11 sustituyendo el Intermedio 35 por el Intermedio 10. MS (ESI): mas. calc. para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 297,8; m/z hallado 298,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

Ejemplo 56: 7-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}-2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

35



40

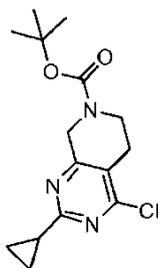
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 33 sustituyendo el Intermedio 36 por el Intermedio 11 en la síntesis del Intermedio 19. MS (ESI): mas. calc. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 435,8; m/z hallado 436,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,96 – 7,90 (m, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,70 – 7,59 (m, 1H), 7,05 – 6,95 (s, 1H), 5,53 – 5,32 (m, 1H), 4,64 – 4,37 (m, 1H), 4,33 – 3,97 (m, 1H), 3,50 – 3,34 (m, 2H), 3,30 – 3,19 (s, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 2H), 1,35 – 1,05 (m, 3H).

45

Intermedio 37: 4-cloro-2-ciclopropil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo.

50

55

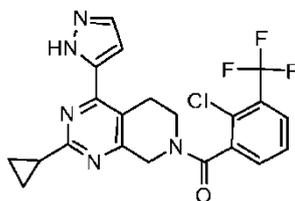


60

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 11 sustituyendo el clorhidrato de ciclopropilcarbamida por acetamida clorhidrato en la síntesis del Intermedio 10. MS (ESI): mas. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 309,8; m/z hallado 310,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,54 (s, 2H), 3,69 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,16 – 0,99 (m, 4H).

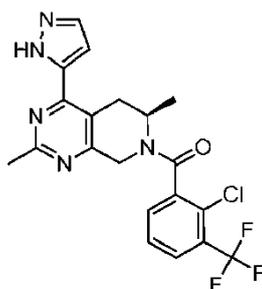
65

Ejemplo 57: 7-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}-2-ciclopropil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



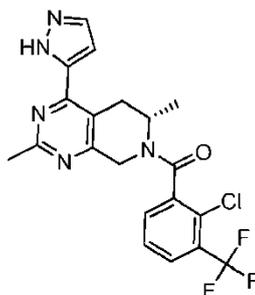
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 33 sustituyendo el Intermedio 37 por el Intermedio 11 en la síntesis del Intermedio 19. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{21}H_{17}ClF_3N_5O$ , 447,8; m/z hallado 448,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 2H), 6,89 – 6,79 (m, 1H), 5,13 – 4,84 (m, 1H), 4,54 – 4,31 (m, 1H), 4,27 – 3,98 (m, 2H), 3,65 – 3,45 (m, 1H), 3,26 – 2,94 (m, 2H), 2,33 – 2,08 (m, 1H), 1,29 – 1,00 (m, 4H).

Ejemplo 58: (6R\*)-7-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}-2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 56 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 70 % de  $CO_2$ , 30 % de MeOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de  $CO_2$ , 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de  $iPrNH_2$  durante 7 minutos. (enantiómero individual 100, tiempo de retención de 3,66 min). EM (ESI): mas. calc.  $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$ , 435,8; m/z hallado 436,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,56 – 7,40 (m, 2H), 6,96 – 6,82 (m, 1H), 5,69 – 5,46 (m, 1H), 4,68 – 4,37 (m, 1H), 4,36 – 4,25 (m, 1H), 3,44 – 3,25 (m, 1H), 3,24 – 2,90 (m, 1H), 2,80 – 2,57 (m, 3H), 1,35 – 1,09 (m, 3H).

Ejemplo 59: (6S\*)-7-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}-2,6-dimetil-1-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

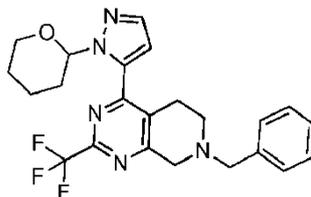


El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 56 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 70 % de  $CO_2$ , 30 % de MeOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de  $CO_2$ , 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de  $iPrNH_2$  durante 7 minutos. (enantiómero individual 99,1 %, tiempo de retención de 4,55 min). EM (ESI): mas. calc.

$C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$ , 435,1; m/z hallado 435,9  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,84 – 7,75 (m, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 2H), 6,95 – 6,83 (m, 1H), 5,66 – 5,52 (m, 1H), 4,68 – 4,36 (m, 1H), 4,36 – 4,25 (m, 1H), 3,41 – 3,26 (m, 1H), 3,24 – 2,96 (m, 1H), 2,79 – 2,64 (m, 3H), 1,32 – 1,10 (m, 3H).

5 Intermedio 38: 7-bencil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina.

10

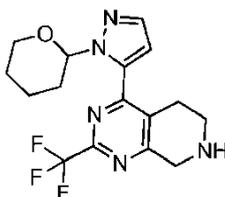


15

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 12 sustituyendo 7-bencil-4-cloro-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina por el Intermedio 11 y éster de pinacol de ácido 1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico por ácido fenilborónico. EM (ESI): mas. calc. para  $C_{23}H_{24}F_3N_5O$ , 443,2; m/z hallado 444,2  $[M+H]^+$ .

25 Intermedio 39: 4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina.

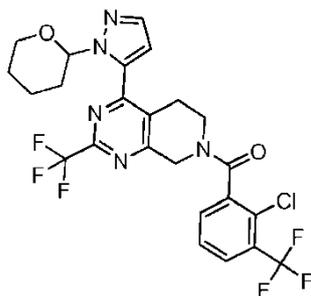
30



35 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 17 sustituyendo el Intermedio 38 por el Intermedio 16. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{16}H_{18}F_3N_5O$ , 353,3; m/z hallado 354,2  $[M+H]^+$ .

40 Intermedio 40: (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

45

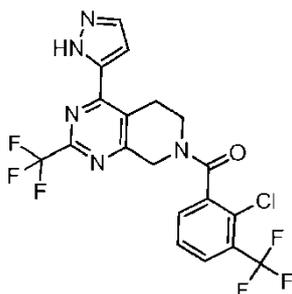


50

55 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el Intermedio 39 por el Intermedio 9. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{24}H_{20}ClF_6N_5O_2$ , 559,1; m/z hallado 476,1  $[M-THP]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,89 – 7,77 (m, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 2H), 6,72 – 6,53 (m, 1H), 6,09 – 5,93 (m, 1H), 5,45 (d, J = 20,1 Hz, 1H), 4,95 – 4,83 (m, 1H), 4,76 – 4,51 (m, 1H), 3,87 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,72 – 3,51 (m, 1H), 3,51 – 3,34 (m, 1H), 3,24 – 3,02 (m, 1H), 3,0 – 2,87 (m, 1H), 2,51 – 2,33 (m, 1H), 2,25 – 2,03 (m, 2H), 1,74 – 1,48 (m, 3H).

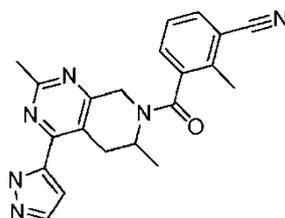
60

65 Ejemplo 60: (4-(1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona.



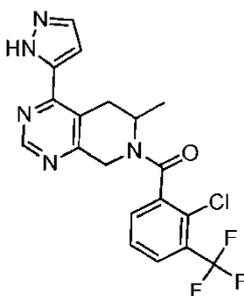
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 33 sustituyendo el Intermedio 40 por el Intermedio 20. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{19}H_{12}ClF_6N_5O$ , 475,1; m/z hallado 476,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,79 – 7,60 (m, 3H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 5,23 – 4,95 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,26 – 4,07 (m, 1H), 3,67 – 3,54 (m, 2H).

Ejemplo 61: 3-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidin-7-carbonil)-2-metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el ácido 3-ciano-2-metilbenzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI) masa calc.  $C_{21}H_{20}N_6O$ , 372,2; m/z hallado 373,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11,17 (br s, 1H), 7,79 – 7,20 (m, 4H), 7,04 – 6,77 (m, 1H), 5,66 – 5,46 (m, 1H), 4,58 – 3,94 (m, 2H), 3,43 – 2,95 (m, 2H), 2,83 – 2,09 (m, 6H), 1,45 – 1,05 (m, 3H).

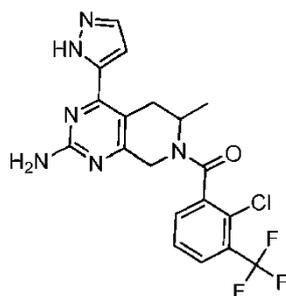
Ejemplo 62: (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 56 sustituyendo el acetato de imidoformamida por clorhidrato de acetamidina en la síntesis del Intermedio 34. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{19}H_{15}ClF_3N_5O$ , 421,1; m/z hallado 422,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,12 – 8,94 (m, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,61 – 7,38 (m, 2H), 7,01 – 6,90 (m, 1H), 5,74 – 5,51 (m, 1H), 4,72 – 4,42 (m, 1H), 4,41 – 4,03 (m, 1H), 3,48 – 3,06 (m, 2H), 1,35 – 1,08 (m, 3H).

Ejemplo 63: (2-amino-6-metil-4(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona.

5



10

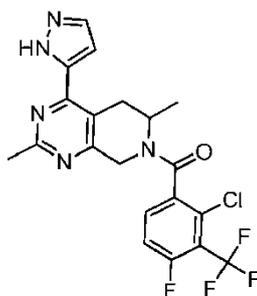
15

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 56 sustituyendo el carbonato de guanidina por clorhidrato de acetamidina en la síntesis del Intermedio 34. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$ , 436,1; m/z hallado 437,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,82 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 2H), 6,86 – 6,71 (m, 1H), 5,13 – 4,86 (m, 2H), 4,51 – 4,22 (m, 1H), 4,20 – 3,97 (m, 1H), 3,30 – 3,17 (m, 1H), 1,32 – 1,07 (m, 3H).

20

Ejemplo 64: (2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)metanona.

25



30

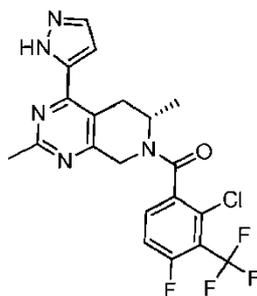
35

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 56 sustituyendo ácido 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI): mas. calc.  $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$ , 453,1; m/z hallado 454,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,02 – 7,77 (m, 1H), 7,76 – 7,64 (m, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,51 – 5,26 (m, 1H), 4,64 – 4,36 (m, 1H), 4,32 – 3,98 (m, 1H), 3,52 – 3,35 (m, 1H), 3,27 – 3,17 (m, 1H), 2,74 – 2,58 (m, 3H), 1,40 – 1,01 (m, 3H).

40

Ejemplo 65: (S\*)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

45



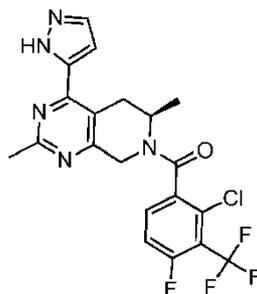
50

55

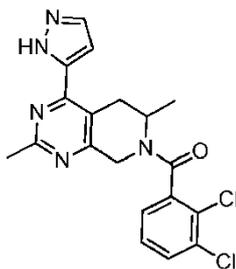
60

El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 64 realizada usando una columna MERCK SiOH de 15–40  $\mu m$ , 300 g y una fase móvil de 70 % de  $CO_2$ , 30 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de  $CO_2$ , 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 3,20 min). EM (ESI): mas. calc.  $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$ , 453,1; m/z hallado 453,7  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 1H), 7,25 – 7,14 (m, 1H), 6,94 – 6,82 (m, 1H), 5,68 – 5,43 (m, 1H), 4,70 – 4,34 (m, 1H), 4,36 – 3,99 (m, 1H), 3,43 – 3,24 (m, 1H), 3,23 – 2,97 (m, 1H), 2,81 – 2,60 (m, 3H), 1,32 – 1,07 (m, 3H).

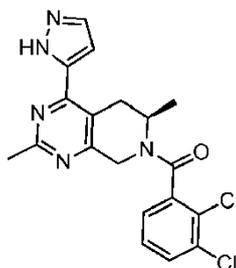
65

Ejemplo 66: (R\*)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 64 realizada usando una columna MERCK SiOH de 15–40  $\mu\text{m}$ , 300 g y una fase móvil de 70 % de  $\text{CO}_2$ , 30 % de *i*PrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de  $\text{CO}_2$ , 30 % de *i*PrOH que contenía 0,3 % de *i*PrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 2,42 min). EM (ESI): mas. calc.  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$ , 453,1; m/z hallado 453,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,78 – 7,66 (m, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 1H), 5,66 – 5,43 (m, 1H), 4,70 – 4,35 (m, 1H), 4,34 – 3,99 (m, 1H), 3,42 – 3,21 (m, 1H), 3,22 – 2,96 (m, 1H), 2,83 – 2,60 (m, 3H), 1,37 – 1,05 (m, 3H).

Ejemplo 67: (2,3-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

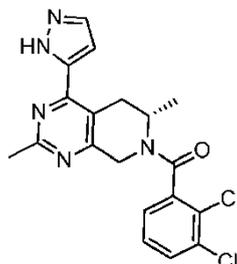
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 56 sustituyendo ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI): mas. calc.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ , 401,1; m/z hallado 402,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,80 – 7,69 (m, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,51 – 7,28 (m, 2H), 7,06 – 6,89 (m, 1H), 5,50 – 5,28 (m, 1H), 4,62 – 4,38 (m, 1H), 4,35 – 4,00 (m, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 2,77 – 2,53 (m, 3H), 1,30 – 1,03 (m, 3H).

Ejemplo 68: (R\*)-(2,3-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 67 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu\text{m}$ , 250x20 mm) y una fase móvil de 70 % de  $\text{CO}_2$ , 30 % de *i*PrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de  $\text{CO}_2$ , 30 % de *i*PrOH que contenía 0,3 % de *i*PrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 4,00 min). EM (ESI): mas. calc.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ , 401,1; m/z hallado 401,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,57 – 7,48 (m,

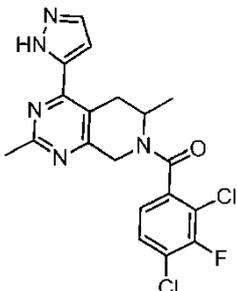
1H), 7,37 – 7,27 (m, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 1H), 5,71 – 5,46 (m, 1H), 4,67 – 4,25 (m, 2H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,42 – 3,23 (m, 1H), 3,18 – 2,89 (m, 1H), 2,83 – 2,61 (m, 3H), 1,35 – 1,07 (m, 3H).

Ejemplo 69: (S\*)-(2,3-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



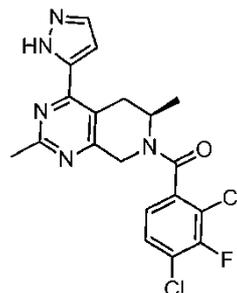
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 67 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5 µm, 250x20 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 98,2 %, tiempo de retención de 4,72 min). EM (ESI): mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 401,1; m/z hallado 401,7 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 1H), 5,71 – 5,46 (m, 1H), 4,67 – 4,25 (m, 2H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,42 – 3,23 (m, 1H), 3,18 – 2,89 (m, 1H), 2,83 – 2,61 (m, 3H), 1,35 – 1,07 (m, 3H).

Ejemplo 70: (2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 56 sustituyendo ácido 2,4-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI): mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O, 419,1; m/z hallado 420,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 7,74 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,51 (m, 1H), 7,34 – 7,18 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,53 – 5,27 (m, 1H), 4,64 – 4,36 (m, 1H), 4,36 – 4,00 (m, 1H), 3,43 – 3,36 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 2,77 – 2,49 (m, 3H), 1,36 – 1,00 (m, 3H).

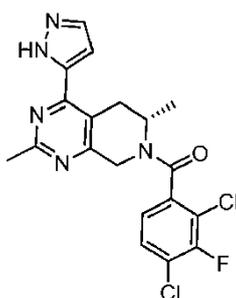
Ejemplo 71: (R)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 70 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (250x20 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando

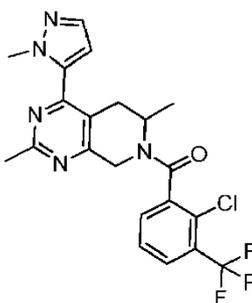
CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 3,56 min). EM (ESI): mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O, 419,1; m/z hallado 419,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 1H), 7,14 – 7,01 (m, 1H), 6,88 (d, J = 25,9 Hz, 1H), 5,65 – 5,44 (m, 1H), 4,70 – 4,37 (m, 1H), 4,36 – 4,03 (m, 1H), 3,42 – 3,21 (m, 1H), 3,23 – 2,92 (m, 1H), 2,81 – 2,61 (m, 3H), 1,35 – 1,04 (m, 3H).

Ejemplo 72: (S)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



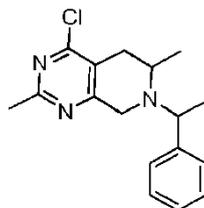
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 70 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5 μm, 250x20 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 99 %, tiempo de retención de 4,26 min). EM (ESI): mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O, 419,1; m/z hallado 419,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 – 7,66 (m, 1H), 7,50 – 7,32 (m, 1H), 7,16 – 7,01 (m, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 1H), 5,67 – 5,46 (m, 1H), 4,71 – 4,37 (m, 1H), 4,35 – 4,02 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 10,7, 5,7 Hz, 1H), 3,25 – 2,94 (m, 1H), 2,80 – 2,56 (m, 3H), 1,38 – 1,04 (m, 3H).

Ejemplo 73: (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



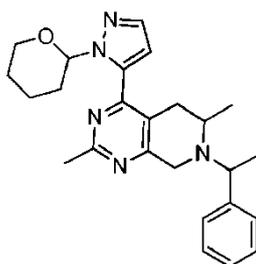
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al ejemplo 56 sustituyendo éster de pinacol del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico por éster de pinacol del ácido 1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico. EM (ESI): mas. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 449,1; m/z hallado 450,2 [M+H]<sup>+</sup>. \$ No se puede interpretar la RMN \$

Intermedio 41: 4-Cloro-2,6-dimetil-7-(1-feniletil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 11 sustituyendo el Intermedio 34 por el Intermedio 10. MS (ESI): mas. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>, 301,1; m/z hallado 302,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 42: 2,6-dimetil-7-(1-feniletil)-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.

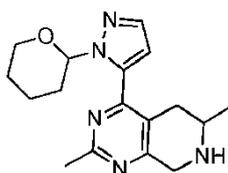


5

10

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 19 sustituyendo el Intermedio 41 por el Intermedio 11. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{25}H_{31}N_5O$ , 417,3; m/z hallado 418,3  $[M+H]^+$ .

15 Intermedio 43: 2,6-dimetil-4-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina.



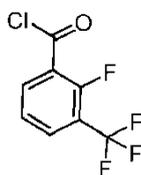
20

25

El intermedio 42 (3,76 g, 9,00 mmol) se disolvió en MeOH (40 ml) y THF (40 ml). Se añadieron formiato amónico (2,86 g, 45 mmol) y Pd/C al 10 % (958 mg, 0,900 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró *al vacío*, para dar el intermedio 43 (2,98 g, 99 %). EM (ESI): mas. calc. para  $C_{17}H_{23}N_5O$ , 313,2; m/z hallado 314,2  $[M+H]^+$ .

30

Intermedio 44: Cloruro de 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoilo.



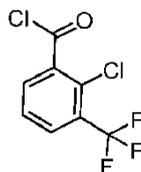
35

40

Se añadió cloruro de oxalilo (0,488 ml, 5,76 mmol) a una suspensión de ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil) benzoico (1,00 g, 4,81 mmol) en DCM (10 ml) que contenía DMF catalítica. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto deseado (1,08 g, 99 %). El producto se usó sin purificación adicional.

45

Intermedio 45: Cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo.



50

55

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del intermedio 44 sustituyendo ácido 2-cloro-3-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico. El producto se usó como tal sin purificación adicional.

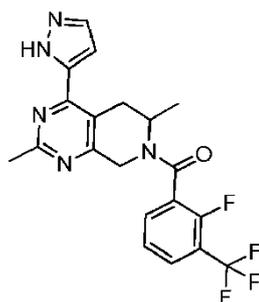
60

Ejemplo 74: (2,6-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanona.

65

5

10



15

20

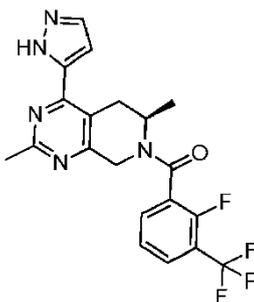
El Intermedio 43 (284 mg, 1,26 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 44 (395 mg, 1,26 mmol) y DIPEA (0,434 ml, 2,52 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla bruta se trató directamente con TFA (1,1 ml) y trietilsilano (0,202 ml, 1,26 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron al vacío y la mezcla bruta se purificó por cromatografía en un sistema Prep Agilent con una columna XBridge C18 OBD 50x100 mm eluyendo con 5 a 99 % (NH<sub>4</sub>OH al 0,05 % en H<sub>2</sub>O)/ACN durante 17 min para proporcionar el producto deseado (256 mg, 46%). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 419,1; m/z hallado 420,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 – 7,80 (m, 3H), 7,61 – 7,49 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,35 – 5,16 (m, 1H), 4,66 – 4,34 (m, 1H), 4,33 – 3,99 (m, 1H), 3,61 – 3,29 (m, 2H), 2,67 – 2,53 (m, 3H), 1,23 – 1,02 (m, 3H).

Ejemplo 75: (R\*)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanona.

25

30

35



40

45

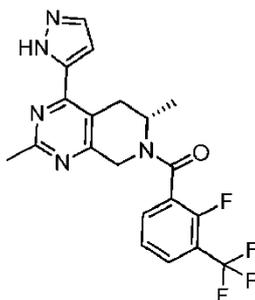
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 74 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5 μm, 250x20 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 3,34 min). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 419,1; m/z hallado 419,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,00 – 7,80 (m, 3H), 7,62 – 7,47 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,25 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 4,67 – 4,33 (m, 1H), 4,31 – 4,01 (m, 1H), 3,52 – 3,36 (m, 1H), 3,30 – 3,07 (m, 1H), 2,72 – 2,52 (m, 3H), 1,27 – 1,01 (m, 3H).

Ejemplo 76: (S\*)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanona.

50

55

60

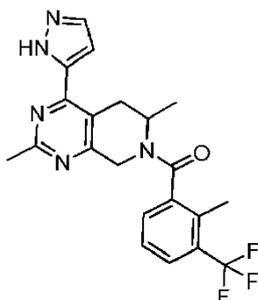


65

El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 74 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5 μm, 250x20 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 98 %, tiempo de retención de 3,80 min). EM (ESI): mas. calc. para

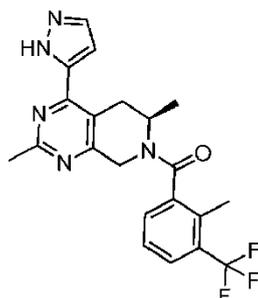
$C_{20}H_{17}F_4N_5O$ , 419,1; m/z hallado 419,9  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,97 – 7,84 (m, 3H), 7,62 – 7,50 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,35 – 5,15 (m, 1H), 4,68 – 4,39 (m, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 1H), 4,16 – 3,95 (m, 1H), 3,51 – 3,36 (m, 1H), 2,75 – 2,52 (m, 3H), 1,27 – 0,99 (m, 3H).

5 Ejemplo 77: (2,6-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona.



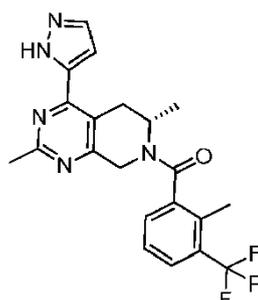
20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el ácido 2-metil-3-(trifluorometil) benzoico por ácido 2-fluoro-3- (trifluorometil) benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{21}H_{20}F_3N_5O$ , 415,2; m/z hallado 416,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,88 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,39 – 5,18 (m, 1H), 4,58 – 4,27 (m, 1H), 4,17 – 3,79 (m, 1H), 3,31 – 3,05 (m, 2H), 2,74 – 2,52 (m, 3H), 2,46 – 2,08 (m, 3H), 1,26 – 0,94 (m, 3H).

25 Ejemplo 78: (R\*)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona.



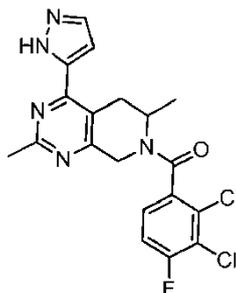
45 El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 77 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 78 % de  $CO_2$ , 22 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 80 % de  $CO_2$ , 20 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH $_2$  durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 4,81 min). EM (ESI): mas. calc. para  $C_{21}H_{20}F_3N_5O$ , 415,2; m/z hallado 415,9  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,46 – 7,28 (m, 2H), 6,96 – 6,82 (m, 1H), 5,69 – 5,53 (m, 1H), 4,47 – 4,03 (m, 2H), 3,40 – 3,07 (m, 2H), 2,80 – 2,73 (s, 1H), 2,72 – 2,61 (m, 2H), 2,54 – 2,23 (m, 3H), 1,32 – 1,11 (m, 3H).

50 Ejemplo 79: (S\*)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona.



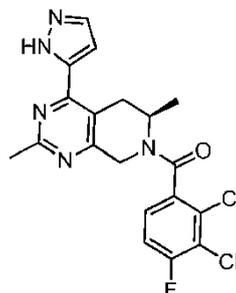
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 77 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 78 % de CO<sub>2</sub>, 22 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 80 % de CO<sub>2</sub>, 20 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 6,03 min). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 415,2; m/z hallado 415,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,45 – 7,29 (m, 2H), 6,93 – 6,82 (m, 1H), 5,72 – 5,53 (m, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 1H), 4,34 – 4,02 (m, 1H), 3,45 – 3,22 (m, 1H), 3,20 – 2,97 (m, 1H), 2,80 – 2,63 (m, 3 H), 2,55 – 2,21 (m, 3 H), 1,33 – 1,10 (m, 3H).

10 Ejemplo 80: (2,3-dicloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)metanona.



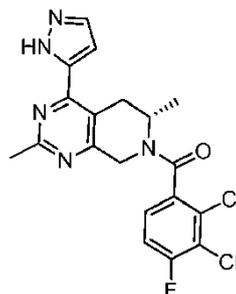
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O, 419,1; m/z hallado, 420,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,88 (s, 1H), 7,68 – 7,44 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,33 – 5,15 (m, 1H), 4,55 – 4,26 (m, 1H), 4,25 – 3,91 (m, 2H), 3,28 – 3,18 (m, 1H), 2,73 – 2,52 (m, 3H), 1,26 – 0,92 (m, 3H).

30 Ejemplo 81: (R\*)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



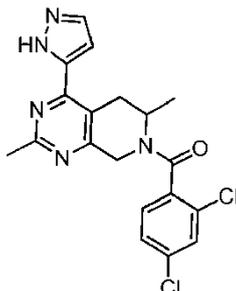
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 80 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 3,83 min). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O, 419,1; m/z hallado, 419,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 2H), 6,93 – 6,82 (m, 1H), 5,68 – 5,45 (m, 1H), 4,68 – 4,36 (m, 1H), 4,35 – 4,01 (m, 1H), 3,46 – 3,25 (m, 1H), 3,23 – 2,92 (m, 1H), 2,80 – 2,61 (m, 3H), 1,36 – 1,08 (m, 3H).

55 Ejemplo 82: (S\*)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



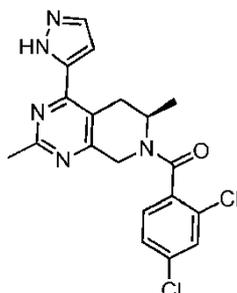
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 80 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 4,92 min). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O, 419,1; m/z hallado, 419,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 6,94 – 6,82 (m, 1H), 5,68 – 5,46 (m, 1H), 4,68 – 4,36 (m, 1H), 4,36 – 4,04 (m, 1H), 3,42 – 3,25 (m, 1H), 3,16 – 2,92 (m, 1H), 2,80 – 2,61 (m, 3H), 1,32 – 1,08 (m, 3H).

Ejemplo 83: (2,4-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



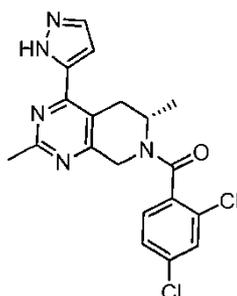
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el ácido 2,4-diclorobenzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 401,1; m/z hallado 402,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,91 – 7,69 (m, 2H), 7,62 – 7,40 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,31 – 5,17 (m, 1H), 4,55 – 4,25 (m, 1H), 4,20 – 3,88 (m, 1H), 3,27 – 3,08 (m, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 3H), 1,22 – 0,99 (m, 3H).

Ejemplo 84: (R\*)-(2,4-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



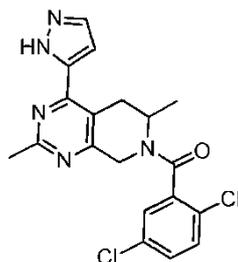
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 83 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (5 $\mu$ m, 250x20mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub>. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 3,21 min). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 401,1; m/z hallado 401,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 85: (S\*)-(2,4-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



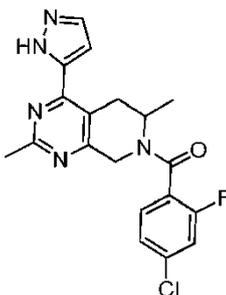
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 83 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (5µm, 250x20mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub>. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 97 %, tiempo de retención de 3,67 min). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 401,1; m/z hallado 401,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 86: (2,5-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



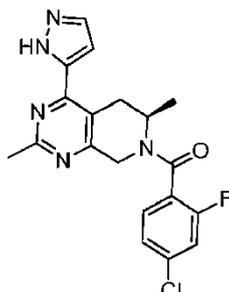
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el ácido 2,5-diclorobenzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 401,1; m/z hallado 402,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 7,91 – 7,82 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,01 – 6,93 (s, 1H), 5,34 – 5,17 (m, 1H), 4,58 – 4,28 (m, 1H), 4,21 – 3,91 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 2,68 – 2,53 (m, 3H), 1,26 – 1,02 (m, 3H).

Ejemplo 87: (4-cloro-2-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



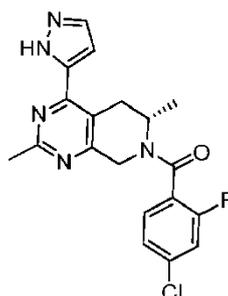
Se añadieron ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico (171 mg, 0, 857 mmol) y HATU (364, 0, 857 mmol) a una solución del Intermedio 43 (300 mg, 0, 857 mmol) y DIEA (0, 495 ml, 2, 87 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla bruta se trató directamente con TFA (2,0 ml) y trietilsilano (0,289 ml, 1,80 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron al vacío y la mezcla bruta se purificó por cromatografía en un sistema Prep Agilent con una columna XBridge C18 OBD 50x100 mm eluyendo con 5 a 99 % (NH<sub>4</sub>OH al 0,05 % en H<sub>2</sub>O)/ACN durante 17 min para proporcionar el producto deseado (143 mg, 38 %). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 385,1; m/z hallado 386,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 7,93 – 7,84 (s, 1H), 7,67 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,38 (m, 1H), 7,02 – 6,93 (s, 1H), 5,31 – 5,14 (m, 1H), 4,60 – 4,30 (m, 1H), 4,30 – 4,05 (m, 1H), 3,32 – 3,07 (m, 2H), 2,70 – 2,53 (m, 3H), 1,21 – 1,01 (m, 3H).

Ejemplo 88: (R\*)-(4-cloro-2-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



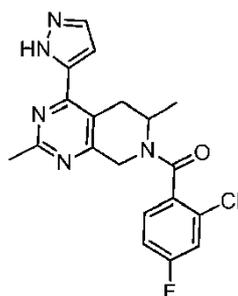
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 87 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) y una fase móvil de 65 % de CO<sub>2</sub>, 35 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 2,17 min). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>5</sub>O, 385,1; m/z hallado 385,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 6,92 – 6,80 (m, 1H), 5,60 – 5,42 (m, 1H), 4,66 – 4,16 (m, 2H), 3,38 – 3,25 (m, 1H), 3,12 – 2,93 (m, 1H), 2,80 – 2,59 (m, 3H), 1,32 – 1,11 (m, 3H).

Ejemplo 89: (S\*)-(4-cloro-2-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 87 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) y una fase móvil de 65 % de CO<sub>2</sub>, 35 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 99 %, tiempo de retención de 2,50 min). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>5</sub>O, 385,1; m/z hallado 385,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 6,92 – 6,80 (m, 1H), 5,61 – 5,41 (m, 1H), 4,66 – 4,16 (m, 2H), 3,48 – 3,21 (m, 1H), 3,15 – 2,94 (m, 1H), 2,79 – 2,62 (m, 3H), 1,32 – 1,10 (m, 3H).

Ejemplo 90: (2-cloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

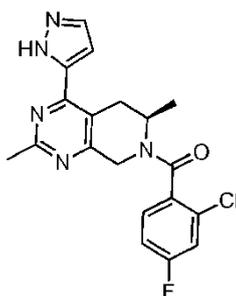


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 87 sustituyendo ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico por ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico. EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>5</sub>O, 385,1; m/z hallado 386,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,8 (s, 1H), 7,67 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,28 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,34 – 5,14 (m, 1H), 4,56 – 4,26 (m, 1H), 4,18 – 3,86 (m, 1H), 3,29 – 3,11 (m, 2H), 2,71 – 2,52 (m, 3H), 1,24 – 0,96 (m, 3H).

Ejemplo 91: (R\*)-(2-cloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

5

10



15

20

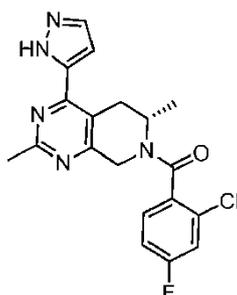
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 90 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5µm, 250x20mm) y una fase móvil de 65 % de CO<sub>2</sub>, 35 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub>. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 3,11 min). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>5</sub>O, 385,1; m/z hallado 385,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 7,16 – 6,99 (m, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 1H), 5,70 – 5,45 (m, 1H), 4,72 – 4,36 (m, 1H), 4,37 – 4,07 (m, 1H), 3,43 – 3,20 (m, 1H), 3,16 – 2,92 (m, 1H), 2,78 – 2,60 (m, 3H), 1,31 – 1,07 (m, 3H).

25

Ejemplo 92: (S\*)-(2-cloro-4-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

30

35



40

45

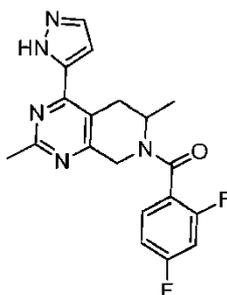
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 90 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5µm, 250x20mm) y una fase móvil de 65 % de CO<sub>2</sub>, 35 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub>. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 99 %, tiempo de retención de 3,80 min). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>5</sub>O, 385,1; m/z hallado 385,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 – 7,66 (m, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,16 – 7,00 (m, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 1H), 5,74 – 5,44 (m, 1H), 4,66 – 4,37 (m, 1H), 4,36 – 4,07 (m, 1H), 3,47 – 3,23 (m, 1H), 3,20 – 2,90 (m, 1H), 2,82 – 2,57 (m, 3H), 1,34 – 1,04 (m, 3H).

50

Ejemplo 93: (2,4-difluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

55

60

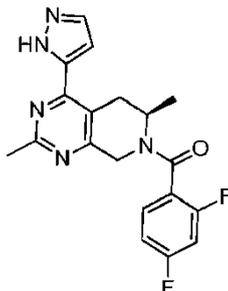


65

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 87 sustituyendo ácido 2,4-difluorobenzoico por ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico. EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 369,1; m/z hallado 370,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 (s, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 1H), 7,23 (s,

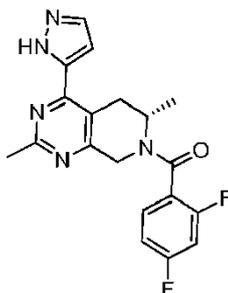
1H), 6,98 (s, 1H), 5,34 – 5,13 (m, 1H), 4,66 – 4,31 (m, 1H), 4,29 – 4,01 (m, 1H), 3,52 – 3,33 (m, 1H), 3,25 – 3,11 (m, 1H), 2,75 – 2,54 (m, 3H), 1,22 – 0,99 (m, 3H).

Ejemplo 91: (R\*)-(2,4-difluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



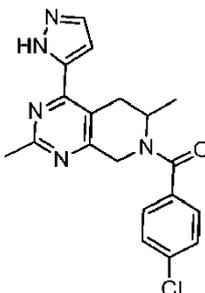
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 93 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 2,78 min). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 369,1; m/z hallado 369,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 – 7,65 (m, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 1H), 7,04 – 6,81 (m, 3H), 5,63 – 5,41 (m, 1H), 4,69 – 4,17 (m, 2H), 3,43 – 2,94 (m, 2H), 2,79 – 2,61 (m, 3H), 1,35 – 1,10 (m, 3H).

Ejemplo 95: (S\*)-(2,4-difluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 93 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (5 µm, 250x20 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 3,36 min). EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 369,1; m/z hallado 369,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 1H), 7,03 – 6,83 (m, 3H), 5,59 – 5,44 (m, 1H), 4,67 – 4,19 (m, 2H), 3,43 – 3,23 (m, 1H), 3,14 – 2,96 (m, 1H), 2,78 – 2,63 (m, 3H), 1,32 – 1,12 (m, 3H).

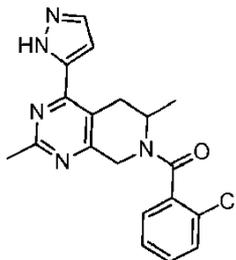
Ejemplo 96: (4-clorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 87 sustituyendo ácido 4-clorobenzoico por ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico. EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O, 367,1; m/z hallado 368,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN

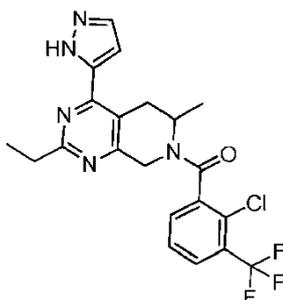
de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  7,88 (s, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 5,30 – 4,94 (m, 1H), 4,56 – 4,13 (m, 2H), 3,39 – 3,16 (m, 2H), 2,73 – 2,53 (m, 3H), 1,10 (s, 3H).

Ejemplo 97: (2-clorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



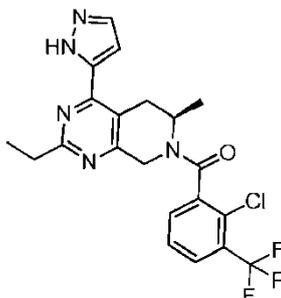
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 87 sustituyendo ácido 2-clorobenzoico por ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico. EM (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}$ , 367,1; m/z hallado 368,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  7,92 – 7,84 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,53 – 7,35 (m, 3H), 7,01 – 6,92 (s, 1H), 5,35 – 5,16 (m, 1H), 4,51 – 4,27 (m, 1H), 4,18 – 3,87 (m, 1H), 3,53 – 3,33 (m, 1H), 3,27 – 3,10 (m, 2H), 2,70 – 2,58 (s, 2H), 1,24 – 0,99 (m, 3H).

Ejemplo 98: (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 74, sustituyendo clorhidrato de 1-propanimidamida por clorhidrato de acetamidina en la síntesis del intermedio 34 y ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI): mas. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$ , 449,1; m/z hallado 450,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 – 7,75 (m, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 2H), 6,93 – 6,82 (m, 1H), 5,68 – 5,52 (m, 1H), 4,68 – 4,39 (m, 1H), 4,37 – 4,02 (m, 1H), 3,42 – 3,27 (m, 1H), 3,22 – 2,98 (m, 2H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 1,47 – 1,10 (m, 6H).

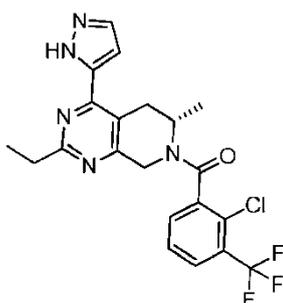
Ejemplo 99: (R\*)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 98 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu\text{m}$ , 250x20 mm) y una fase móvil de 75 % de  $\text{CO}_2$ , 25 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 75 % de  $\text{CO}_2$ , 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub>

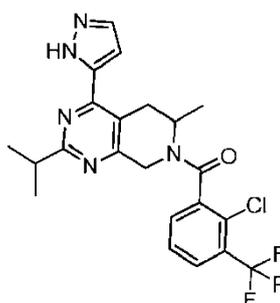
durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 3,78 min). EM (ESI): mas. calc. para  $C_{21}H_{19}ClF_3N_5O$ , 449,1; m/z hallado 450,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 – 7,80 (m, 2H), 7,77 – 7,61 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,39 – 5,19 (m, 1H), 4,56 – 4,29 (m, 1H), 4,18 – 3,89 (m, 1H), 3,58 – 3,33 (m, 1H), 3,27 – 3,11 (m, 1H), 2,96–2,76 (m, 2H), 1,39 – 1,01 (m, 6H).

Ejemplo 100: (S\*)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



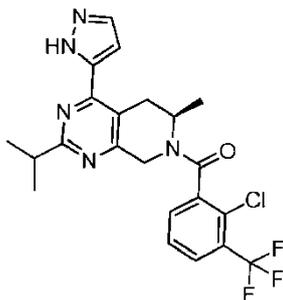
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 98 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 75 % de  $CO_2$ , 25 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 75 % de  $CO_2$ , 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 98 %, tiempo de retención de 4,53 min). EM (ESI): mas. calc. para  $C_{21}H_{19}ClF_3N_5O$ , 449,1; m/z hallado 450,0  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,76 – 7,63 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,37 – 5,18 (m, 1H), 4,57 – 4,29 (m, 1H), 4,20 – 3,88 (m, 1H), 3,57 – 3,35 (m, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,96 – 2,75 (m, 2H), 1,40 – 1,01 (m, 6H).

Ejemplo 101: (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



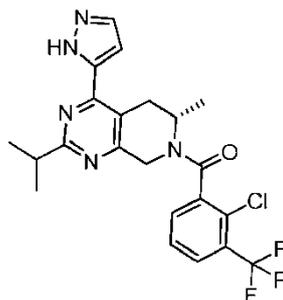
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 74, sustituyendo clorhidrato de 2-metilpropanimidamida por clorhidrato de acetamida en la síntesis del intermedio 34 y ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI): mas. calc.  $C_{22}H_{21}ClF_3N_5O$ ; m/z hallado 464,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 2H), 6,92 – 6,80 (m, 1H), 5,72 – 5,50 (m, 1H), 4,71 – 4,38 (m, 1H), 4,37 – 4,03 (m, 1H), 3,42 – 3,16 (m, 1H), 3,16 – 2,91 (m, 2H), 1,46 – 1,07 (m, 9H).

Ejemplo 102: (R\*)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



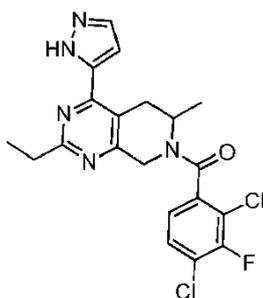
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 101 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 3,38 min). EM (ESI): mas. calc. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O; m/z hallado 464,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 7,77 – 7,63 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,39 – 5,16 (m, 1H), 4,57 – 4,28 (m, 1H), 4,18 – 3,82 (m, 1H), 3,59 – 3,35 (m, 1H), 3,25 – 2,96 (m, 2H), 1,40 – 0,99 (m, 9H).

10 Ejemplo 103: (S\*)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



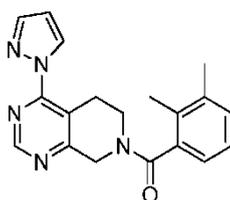
25 El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 101 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 98 %, tiempo de retención de 3,93 min). EM (ESI): mas. calc. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O; m/z hallado 464,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,77 – 7,61 (m, 1H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 5,38 – 5,18 (m, 1H), 4,60 – 4,27 (m, 1H), 4,18 – 3,86 (m, 1H), 3,60 – 3,33 (m, 1H), 3,26 – 2,95 (m, 2H), 1,38 – 0,98 (m, 9H).

35 Ejemplo 104: (2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2-etil-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



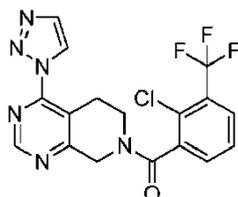
50 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 74, sustituyendo clorhidrato de 1-propanimidamida por clorhidrato de acetamida en la síntesis del intermedio 34 y ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico por 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI): mas. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O, 433,1; m/z hallado 434,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,75 – 7,65 (m, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 1H), 7,16 – 7,02 (m, 1H), 6,94 – 6,82 (m, 1H), 5,68 – 5,45 (m, 1H), 4,72 – 4,25 (m, 1H), 4,19 – 4,01 (m, 1H), 3,45 – 3,24 (m, 1H), 3,22 – 2,82 (m, 3H), 2,13 – 1,99 (m, 1H), 1,56 – 1,07 (m, 6H).

60 Ejemplo 105: (4-(1H-pirazol-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2,3-dimetilfenil)metanona.



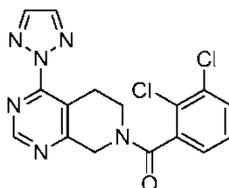
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 22 sustituyendo ácido 2,3-dimetilbenzoico por ácido 2,3-diclorobenzoico en el ejemplo 22, etapa c. EM (ESI) mas. calc.  $C_{19}H_{19}N_5O$ , 333,2; m/z hallado 334,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$ (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,90 – 8,74 (m, 1H), 8,66 – 8,60 (m, 1H), 7,85 – 7,74 (m, 1H), 7,23 – 7,01 (m, 3H), 6,53 – 6,47 (m, 1H), 5,23 – 4,95 (m, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 1H), 4,22 – 3,92 (m, 1H), 3,59 – 3,44 (m, 2H), 3,37 – 3,26 (m, 1H), 2,34 – 2,27 (m, 3H), 2,26 – 2,13 (m, 3H).

Ejemplo 106: (4-(1H-1203-triazol-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanona;



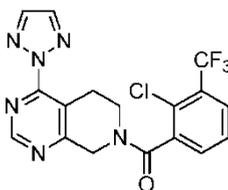
A una suspensión de NaH, dispersión al 60 % en aceite mineral (21 mg, 0,53 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 1,2,3-pirazol (28 l, 0,48 mmol). Cuando cesó la evolución del gas, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió el Intermedio 4 (191 mg, 0,40 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre  $SiO_2$  eluyendo con EtOAc/hexano proporcionó el compuesto deseado (18 mg, 10 %). EM (ESI) mas. calc.  $C_{17}H_{12}ClF_3NO$ , 408,1; m/z hallado 409,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$ (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,04 – 8,90 (m, 1H), 8,69 – 8,65 (m, 1H), 7,89 – 7,78 (m, 2H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 5,34 – 4,98 (m, 1H), 4,67 – 4,48 (m, 1H), 4,23 – 4,06 (m, 1H), 3,64 – 3,35 (m, 3H).

Ejemplo 107: 7-(2,3-diclorofenil)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



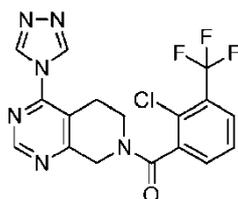
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 22 sustituyendo 1H-1,2,3-triazol por pirazol en el ejemplo 22, etapa a. EM (ESI) mas. calc.  $C_{16}H_{12}Cl_2N_6O$ , 374,05; m/z hallado 375,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$ (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,12 – 8,97 (m, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,36 – 7,23 (m, 6H), 5,23 – 5,04 (m, 1H), 4,67 – 4,49 (m, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 3,60 – 3,42 (m, 2H), 3,36 – 3,21 (m, 1H).

Ejemplo 108: 7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 22 sustituyendo 1H-1,2,3-triazol por pirazol en el ejemplo 22, etapa a y ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico para ácido 2,3-diclorobenzoico. EM (ESI) mas. calc.  $C_{17}H_{12}ClF_3N_6O$ , 408,07; m/z hallado 409,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$ (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,12 – 8,98 (m, 1H), 8,02 – 7,96 (m, 2H), 7,83 – 7,78 (m, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 5,27 – 5,03 (m, 1H), 4,66 – 4,48 (m, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 1H), 3,57 – 3,43 (m, 2H), 3,36 – 3,22 (m, 1H).

Ejemplo 109: (4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanona.



5

10 Ejemplo 109, Etapa a: 4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo.

A una solución del Intermedio 2 (1,5 g, 5,6 mmol) en ACN (5 ml) se añadió 1,2,4 triazol (0,657 ml, 11,1 mmol) en una porción seguido de la base de Hunig (1,9 ml, 11,1 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío y la cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano proporcionó el compuesto deseado (579 mg, 34 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 302,1; m/z hallado 303,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,04 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 4,81 – 4,75 (m, 2H), 3,75 – 3,69 (m, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

15

20 Ejemplo 109, Etapa b: 4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina.

Al producto del ejemplo 109, etapa a (574 mg, 1,9 mmol) en DCM (9,5 ml) se añadió TFA (3,8 ml). Después de agitar 2 horas, la reacción se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en DCM y se trató con resina Dowex 550A para neutralizar la sal de TFA. La resina se eliminó por filtración y la concentración proporcionó un sólido amarillo (347 mg, 90 %). Este material se usó sin purificación adicional. EM (ESI) mas. calc. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>, 202,2; m/z hallado 203,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

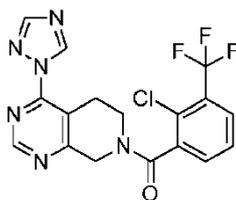
Ejemplo 109, etapa c: (4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanona.

30 Al producto del Ejemplo 109, etapa b (48 mg, 0,24 mmol) en DCM (3 ml) se añadió el Intermedio 45 (61 mg, 0,25 mmol) y TEA (40 µl, 0,29 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío y la cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano proporcionó el compuesto deseado (93 mg, 94 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 408,1; m/z hallado 409,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,14 – 8,95 (m, 1H), 8,04 – 7,95 (m, 2H), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,60 – 7,46 (m, 2H), 5,29 – 5,01 (m, 1H), 4,68 – 4,47 (m, 1H), 4,21 – 4,04 (m, 1H), 3,60 – 3,22 (m, 3H).

35

Ejemplo 110: (4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanona.

40



45

Ejemplo 110, Etapa a: 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo. A una solución del Intermedio 2 (1,5 g, 5,6 mmol) en ACN (5 ml) se añadió 1,2,4 triazol (0,657 ml, 11,1 mmol) en una porción seguido de la base de Hunig (1,9 ml, 11,1 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío y la cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano proporcionó el compuesto deseado (855 mg, 50 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 302,1; m/z hallado 303,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,96 (s, 1H), 8,66 – 8,61 (m, 1H), 7,87 – 7,84 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,76 – 3,71 (m, 2H), 3,43 – 3,36 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

55

Ejemplo 110, Etapa b: 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina. Al producto del ejemplo 110, etapa a (850 mg, 2,8 mmol) en DCM (14 ml) se añadió TFA (5 ml). Después de agitar 2 horas, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH/DCM proporcionó el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (190 mg, 33 %). Este material se usó sin purificación adicional. EM (ESI) mas. calc. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>, 202,2; m/z hallado 203,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,36 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

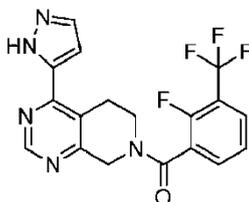
60

Ejemplo 110, etapa c: (4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanona. Al producto del Ejemplo 110, etapa b (43 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 ml) se añadió el Intermedio 45 (54 mg, 0,22 mmol) y TEA (35 µl, 0,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío y la cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano proporcionó el

65

compuesto deseado (70 mg, 80 %). EM (ESI) mas. calc.  $C_{17}H_{12}ClF_3N_6O$ , 408,1; m/z hallado 409,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,06 – 8,88 (m, 1H), 8,71 – 8,64 (m, 1H), 7,90 – 7,76 (m, 2H), 7,59 – 7,46 (m, 2H), 5,35 – 4,97 (m, 1H), 4,68 – 4,47 (m, 1H), 4,24 – 4,05 (m, 1H), 3,63 – 3,35 (m, 3H).

5 Ejemplo 111: (4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil) metanona.

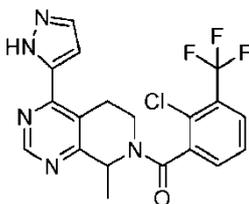


10  
15 Ejemplo 111, Etapa a: 4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina. Al vial de microondas se añadió el intermediario 6 (262 mg, 0,99 mmol) y éster de pinacol de ácido 1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (347 mg, 1,2 mmol) seguido de dioxano (5 ml) y  $Na_2CO_3$  2M (1,2 ml). A esta mezcla se añadió  $Pd(Ph_3P)_4$  (57 mg, 0,049 mmol) y la reacción se calentó en el microondas durante 1 hora a 150 °C. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre  $SiO_2$  eluyendo con  $NH_3$  2 M en MeOH/DCM proporcionó el producto deseado (255 mg, 90 %). EM (ESI) mas. calc.  $C_{15}H_{19}N_5O$ , 285,2; m/z hallado 286,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,09 – 9,03 (m, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 6,56 – 6,50 (m, 1H), 5,84 – 5,75 (m, 1H), 4,27 – 4,00 (m, 2H), 3,96 – 3,88 (m, 1H), 3,50 – 3,39 (m, 1H), 3,32 – 3,25 (m, 1H), 3,12 – 3,03 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,53 – 2,42 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,74 – 1,48 (m, 3H).

20  
25 Ejemplo 111, Etapa b: (2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona. El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo el producto del ejemplo 111, etapa a, por el intermedio 1 y ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI) mas. calc.  $C_{23}H_{21}F_4N_5O_2$ , 475,4; m/z hallado 476,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,19 – 9,03 (m, 1H), 7,77 – 7,63 (m, 3H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 6,59 – 6,48 (m, 1H), 5,91 – 5,77 (m, 1H), 5,32 – 5,23 (m, 1H), 4,93 – 4,81 (m, 1H), 4,75 – 4,53 (m, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 3,52 – 3,40 (m, 1H), 3,11 – 2,82 (m, 2H), 2,53 – 2,41 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 2H), 1,74 – 1,59 (m, 2H), 1,57 – 1,49 (m, 1H).

30  
35 Ejemplo 111, etapa c: (4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanona. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 33 sustituyendo el producto del ejemplo 111, etapa b, por el Intermedio 2. MS (ESI) mas. calc.  $C_{18}H_{13}F_4N_5O$ , 391,1; m/z hallado 392,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11,10 (s, 1H), 9,11 – 8,93 (m, 1H), 7,79 – 7,61 (m, 3H), 7,43 – 7,32 (m, 1H), 7,00 – 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,72 – 3,57 (m, 3H), 3,40 – 3,13 (m, 2H).

40 Ejemplo 112: (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



45  
50  
55 Ejemplo 112, Etapa a: 2-(bencilamino)propanoato de etilo. A una mezcla éter etílico de DL-alanina clorhidrato (913 mg, 5,9 mmol) en DCE (15 ml) se añadió TEA (1,2 ml, 8,8 mmol) seguido de benzaldehído (0,538 ml), 5,3 mmol) y  $Na(OAc)_3BH$  (2,0 g, 9,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se inactivó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre  $SiO_2$  eluyendo EtOAc/hexano proporcionó el compuesto deseado como un líquido incoloro (798 mg, 73 %). EM (ESI) mas. calc.  $C_{12}H_{17}NO_2$ , 207,1; m/z hallado 208,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,39 – 7,23 (m, 5H), 4,23 – 4,16 (m, 2H), 3,83 – 3,65 (m, 2H), 3,37 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,34 – 1,27 (m, 6H).

60  
65 Ejemplo 112, Etapa b: 4-(bencil(1-etoxi-1-oxopropan-2-il) amino)butanoato de metilo. A una solución del producto del Ejemplo 112, etapa a (794 mg, 3,8 mmol) en DCE (10 ml) se añadió 4-oxobutanoato de metilo (0,891 ml, 7,7 mmol) seguido de  $Na(OAc)_3BH$  (1,6 g, 7,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Las capas se separaron y las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en una columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano proporcionó el compuesto deseado como un líquido incoloro (1,11 g, 95 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>, 307,2; m/z hallado 308,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 – 7,20 (m, 5H), 4,22 – 4,12 (m, 2H), 3,86 – 3,80 (m, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 4H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 2,69 – 2,56 (m, 2H), 2,41 – 2,26 (m, 2H), 1,80 – 1,71 (m, 2H), 1,33 – 1,24 (m, 6H).

Ejemplo 112, etapa c: 1-bencil-2-metil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de metilo y 1-bencil-2-metil-3-oxopiperidina-4-carboxilato de etilo A una solución del producto del Ejemplo 112, etapa b (1,11 g, 3,62 mmol) en tolueno (74 ml) se añadió KOtBu (731 mg, 6,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío hasta 790 mg de material en bruto. La cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano dio 576,7 mg de una mezcla de 1-bencil-2-metil-3-oxopiperidina-4-carboxilato de metilo y 1-bencil-2-metil-3-oxopiperidina-4-carboxilato de etilo en una relación de 40:60 como se determina por análisis de RMN. Esta mezcla se llevó a la etapa d. MS (ESI) mas. calc. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 261,1; m/z hallado 262,2 [M+H]<sup>+</sup> y MS (ESI) mas. calc. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; 275,2 m/z hallado 276,2 [M+H]<sup>+</sup>.

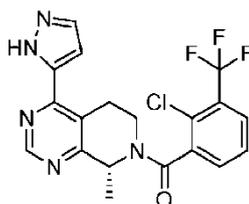
Ejemplo 112, etapa d: 7-bencil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-4-ol. A una solución de la mezcla de productos del Ejemplo 112, etapa c, (575 mg, 2,09 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió hidrocloreuro de formamidina (257 mg, 3,13 mmol) seguido de NaOEt (1,95 ml, 5,21 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó después reflujo durante la noche y la reacción no se completó como se determinó por análisis de LC/MS. Se añadió clorhidrato de formamidina adicional (130 mg, 1,57 mmol) y NaOEt (1 ml) y se continuó calentando durante la noche. La reacción se trató con HCl 1 N hasta pH 6 y se concentró al vacío. A continuación, el residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno. La cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con IPA/EtOAc proporcionó el compuesto deseado como una espuma de color amarillo claro (391 mg, 73 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O, 255,1; m/z hallado 256,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,75 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 5H), 3,87 – 3,80 (m, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 2H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,8, 3H).

Ejemplo 112, Etapa e: 7-bencil-4-cloro-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio 8 sustituyendo el producto del ejemplo 112, etapa d, por el Intermedio 7. MS (ESI) mas. calc. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>, 273,1; m/z hallado 274,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 7,39 – 7,26 (m, 5H), 3,93 – 3,83 (m, 2H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 3,07 – 3,00 (m, 1H), 2,88 – 2,79 (m, 1H), 2,77 – 2,69 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 112, Etapa f: 7-bencil-8-metil-4-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio 19 sustituyendo el producto del ejemplo 112, etapa e, por el Intermedio 11. MS (ESI) mas. calc. C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O, 389,2; m/z hallado 390,3 [M+H]<sup>+</sup>. Ejemplo 112, etapa g: 8-metil-4-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina. Al producto del Ejemplo 112, la etapa f (356 mg, 0,91 mmol) en EtOH (9 ml) se añadió una cantidad catalítica de tipo Degussa Pd/C al 10 % seguido de un globo de gas de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El balón se rellenó con gas de hidrógeno y se añadió una punta de espátula adicional de 10 % Pd/C. Después de 24 h adicionales y la reacción se completó. El catalizador se eliminó por filtración y el líquido se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (268 mg, 98 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O, 299,2; m/z hallado 300,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 112, Etapa h (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el producto del ejemplo 112, etapa g, por el Intermedio 43 y el intermedio 45 por el intermedio 44. MS (ESI) mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 421,1; m/z hallado 422,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,17 – 8,94 (m, 1H), 7,86 – 7,30 (m, 4H), 6,98 – 6,86 (m, 1H), 5,90 – 5,76 (m, 1H), 5,17 – 5,03 (m, 0,5H), 4,67 – 4,47 (m, 0,5H), 3,68 – 2,92 (m, 3H), 1,84 – 1,49 (m, 3H).

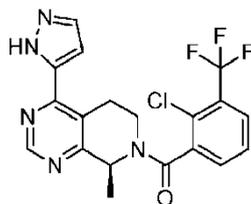
Ejemplo 113: (R\*)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona.



El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 112 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5 μm, 250x20 mm) y una fase móvil de 65 % de CO<sub>2</sub>, 35 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de iPrOH que contenía 0,3 % de

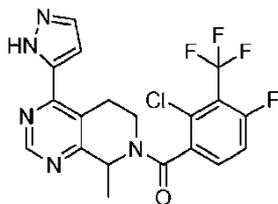
iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 1,73 min). EM (ESI) mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 421,1; m/z hallado 421,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 114: (S\*)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



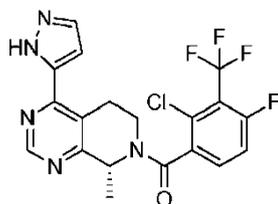
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 112 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5 μm, 250x20 mm) y una fase móvil de 65 % de CO<sub>2</sub>, 35 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 2,76 min). EM (ESI) mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 421,1; m/z hallado 421,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 115: (2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



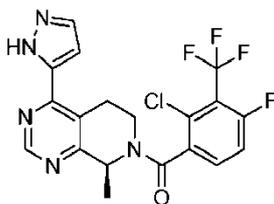
A una solución del producto del ejemplo 112, etapa g (60 mg, 0,20 mmol) en DCM (2 ml) se añadió ácido 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico (49 mg, 0,20 mmol) seguido de EDCI (116 mg, 0,607 mmol), HOBT (19 mg, 0,14 mmol) y TEA (2,0 ml, 0,607 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla bruta se trató directamente con TFA (0,8 ml) y trietilsilano (81 l, 0,20 mmol) y se agitó durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (1x). La cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexano proporcionó el producto deseado (59 mg, 66 %). EM (ESI) mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 439,1; m/z hallado 440,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD): δ 9,08 – 8,87 (m, 1H), 7,92 – 7,68 (m, 2H), 7,57 – 7,44 (m, 1H), 7,10 – 6,92 (m, 1H), 5,71 – 5,63 (m, 1H), 3,68 – 3,33 (m, 3H), 3,19 – 3,08 (m, 1H), 1,77 – 1,56 (m, 3H).

Ejemplo 116: (R\*)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



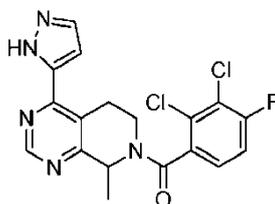
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 115 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5 μm, 250x20 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 2,47 min). EM (ESI) mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 439,1; m/z hallado 440,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 117: (S\*)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



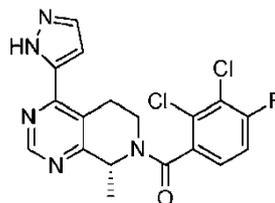
5  
10 El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 115 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 98 %, tiempo de retención de 4,09 min). EM (ESI) mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 439,1; m/z hallado 440,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 118: (2,3-dicloro-4-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



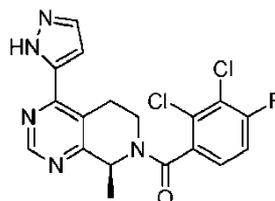
20  
25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44 y el producto del ejemplo 112, etapa g, para el intermedio 43. MS (ESI) mas. calc. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O, 405,1; m/z hallado 406,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9,04 – 8,89 (m, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 1H), 7,56 – 7,28 (m, 2H), 7,07 – 6,96 (m, 1H), 5,71 – 5,62 (m, 1H), 3,73 – 3,32 (m, 3H), 3,29 – 3,07 (m, 1H), 1,78 – 1,54 (m, 3H).

30 Ejemplo 119: (R\*)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



35  
40  
45 El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 118 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 2,10 min). EM (ESI) mas. calc. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O, 405,1; m/z hallado 406,0 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 120: (S\*)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

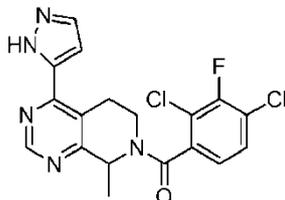


55  
60  
65 El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 118 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 2,84 min). EM (ESI) mas. calc.

$C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$ , 405,1; m/z hallado 406,0  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 121: ((2,4-dicloro-3-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

5

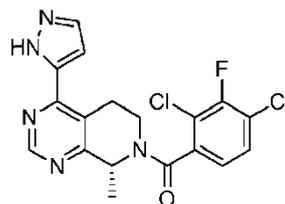


10

15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 115 sustituyendo ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoilo por ácido 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI) mas. calc.  $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$ , 405,1; m/z hallado 406,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, MeOD):  $\delta$  9,05 – 8,88 (m, 1H), 7,80 – 7,43 (m, 2H), 7,40 – 7,21 (m, 1H), 7,08 – 6,93 (m, 1H), 5,71 – 5,61 (m, 1H), 4,53 – 4,46 (m, 0H), 3,70 – 3,33 (m, 3H), 3,28 – 3,06 (m, 1H), 1,80 – 1,53 (m, 3H).

20 Ejemplo 122: (R\*)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

25



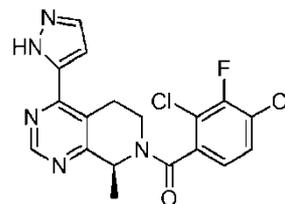
30

35 El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 121 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 60 % de  $CO_2$ , 40 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 60 % de  $CO_2$ , 40 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 2,08 min). EM (ESI) mas. calc.  $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$ , 405,1; m/z hallado 406,0  $[M+H]^+$ .

40

Ejemplo 123: (S\*)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

45



50

55 El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 121 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 60 % de  $CO_2$ , 40 % de iPrOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 60 % de  $CO_2$ , 40 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 99 %, tiempo de retención de 2,78 min). EM (ESI) mas. calc.  $C_{18}H_{14}Cl_2FN_5O$ , 405,1; m/z hallado 406,0  $[M+H]^+$ .

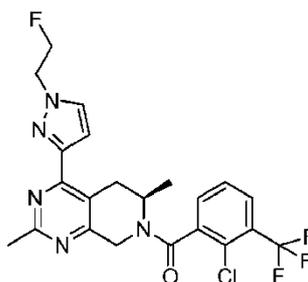
60

Ejemplo 124: (R\*)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

65

5

10



15

20

25

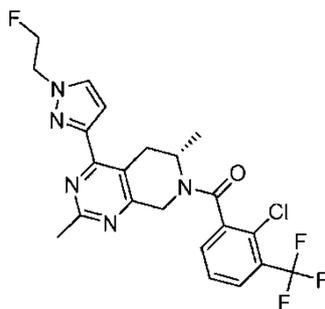
1-bromo-2-fluoroetano (59 ml, 0,688 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (560 mg, 1,72 mmol) y el producto del Ejemplo 56 (250 mg, 0,574 mmol) se combinaron en DMF (2 ml) y se calentaron a 120 °C durante 10 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc en Heptano 30/70 a 100/0), se recogieron las fracciones deseadas, el disolvente se evaporó a vacío. El producto racémico (72 mg, 26%) obtenido por trituración con DIPE. El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del producto racémico usando una columna CHIRALCEL OD-H (5 $\mu\text{m}$ , 250x20mm) y una fase móvil de 80 % de  $\text{CO}_2$ , 20 % de EtOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 80 % de  $\text{CO}_2$ , 20 % de EtOH que contenía 0,3 % de  $i\text{PrNH}_2$  durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 5,15 min). EM (ESI) mas. calc.  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$ , 481,1; m/z hallado 482,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 – 7,73 (m, 1 H), 7,70 – 7,40 (m, 3 H), 7,06 – 7,02 (m, 1 H), 5,70–5,51 (m, 0,19H), 5,57 – 5,44 (m, 0,82 H), 4,95 – 4,69 (m, 2 H), 4,66 – 4,25 (m, 3,6 H), 4,07 – 3,97 (m, 0,42 H), 3,46 – 3,28 (m, 1,6 H), 3,25 (d, J = 17,1 Hz, 0,19 H), 3,08 (dd, J = 16,9, 5,8 Hz, 0,19 H), 2,76 (s, 1,05 H), 2,68 (s, 0,66 H), 2,67 (s, 1,29 H), 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 1,05 H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 0,72 H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 0,66 H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 0,57 H).

30

Ejemplo 125: (S\*)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

35

40



45

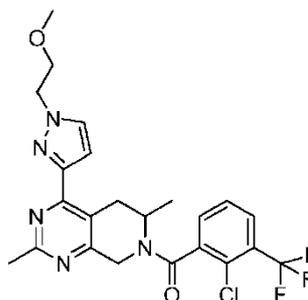
50

El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del producto racémico del ejemplo 124 usando una columna CHIRALCEL OD-H (5 $\mu\text{m}$ , 250x20mm) y una fase móvil de 80 % de  $\text{CO}_2$ , 20 % de EtOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 80 % de  $\text{CO}_2$ , 20 % de EtOH que contenía 0,3 % de  $i\text{PrNH}_2$  durante 7 minutos. (enantiómero individual 99 %, tiempo de retención de 5,85 min). EM (ESI) mas. calc.  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$ , 481,1; m/z hallado 482,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

55

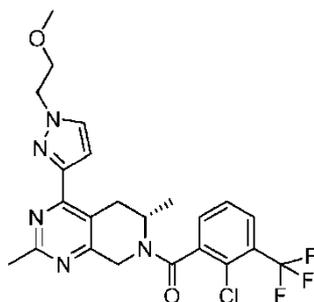
60

65



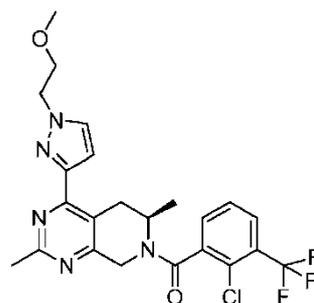
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 124 sustituyendo éter 2-bromoetilmetílico por 1-bromo-2-fluoroetano. EM (ESI) mas. calc.  $C_{23}H_{23}ClF_3N_5O_2$ , 493,1; m/z hallado 494,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,81 – 7,73 (m, 0,85 H), 7,70 – 7,64 (m, 0,15 H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 0,40 H), 7,56 – 7,40 (m, 2,60 H), 7,01 (d, J = 2,3 Hz, 0,15 H), 7,00 (d, J = 2,3 Hz, 0,45 H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 0,40 H), 5,60 (d, J = 19,7 Hz, 0,15 H), 5,56 – 5,45 (m, 0,85 H), 4,61 (d, J = 18,5 Hz, 0,45 H), 4,45 – 4,25 (m, 3,35 H), 4,06 – 3,98 (m, 0,45 H), 3,86 – 3,70 (m, 2 H), 3,53 – 3,21 (m, 4,50 H), 3,15 – 3,05 (m, 0,25 H), 2,75 (s, 1,20 H), 2,67 (s, 0,45 H), 2,66 (s, 1,35 H), 1,23 – 1,30 (m, 2,55 H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 0,45 H).

Ejemplo 127: ( $S^*$ )-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 126 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 80 % de  $CO_2$ , 20 % de EtOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 80 % de  $CO_2$ , 20 % de EtOH que contenía 0,3 % de  $iPrNH_2$  durante 7 minutos. (enantiómero individual 99 %, tiempo de retención de 4,27 min). EM (ESI) mas. calc.  $C_{23}H_{23}ClF_3N_5O_2$ , 493,1; m/z hallado 494,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,81 – 7,73 (m, 1 H), 7,59 – 7,40 (m, 3 H), 7,01 (d, J = 2,3 Hz, 0,23 H), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, 0,40 H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 0,37 H), 5,63 – 5,44 (m, 1 H), 4,61 (d, J = 18,5 Hz, 0,40 H), 4,46 – 4,24 (m, 3,24 H), 4,07 – 3,97 (m, 0,40 H), 3,87 – 3,70 (m, 2 H), 3,51 – 3,21 (m, 4,78 H), 3,09 (dd, J = 17,6, 5,5 Hz, 0,18 H), 2,75 (s, 1,11 H), 2,67 (s, 0,69 H), 2,66 (s, 1,20 H), 1,30–1,22 (m, 2,31H), 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 0,69 H).

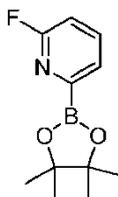
Ejemplo 128: ( $R^*$ )-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 126 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (5  $\mu$ m, 250x20 mm) y una fase móvil de 80 % de  $CO_2$ , 20 % de EtOH. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 80 % de  $CO_2$ , 20 % de EtOH que contenía 0,3 % de  $iPrNH_2$  durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 3,49 min). EM (ESI) mas. calc.  $C_{23}H_{23}ClF_3N_5O_2$ , 493,1; m/z hallado 494,1  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,82 – 7,72 (m, 1 H), 7,60 – 7,40 (m, 3 H), 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 0,23 H), 7,00 (d, J = 2,3 Hz, 0,40 H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 0,37 H), 5,65 – 5,44 (m, 1 H), 4,61 (d, J = 18,3 Hz, 0,40 H), 4,45 – 4,25 (m, 3,24 H), 4,06 – 3,97 (m, 0,40 H), 3,87 – 3,70 (m, 2 H), 3,53 – 3,20 (m, 4,78 H), 3,09 (dd, J = 16,9, 5,8 Hz, 0,18 H), 2,75 (s, 1,11 H), 2,67 (s, 0,69 H), 2,66 (s, 1,20 H), 1,30 – 1,22 (m, 2,31 H), 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 0,69 H).

Intermedio 46: 2fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

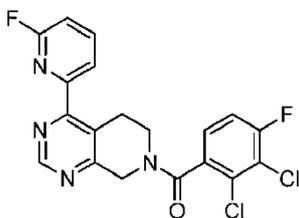
5



10 Se añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·HCl (102 mg, 0,14 mmol) a una mezcla desgasificada de 2-bromo-6-fluoropiridina (410 mg, 2,33 mmol), bis(pinacolato) diboro (828 mg, 3 , 26 mmol) y KOAc (685 mg, 6,99 mmol) en dioxano (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta a 115°C durante 1 hora. El material sólido se separó después por filtración del disolvente evaporado y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, MeOH en DCM de 0: 100 a 10:90). Las fracciones deseadas se recogieron para obtener el compuesto del título (400 mg, 76 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (td, J = 8,1, 7,2 Hz, 1 H), 7,70 (ddd, J = 6,9, 2,8, 0,9 Hz, 1 H), 6,98 (ddd, J = 8,1, 2,7, 0,9 Hz, 1 H), 1,38 (s, 12 H),

15 Ejemplo 129: (2,3-dicloro-4-fluorofenil)(4-(6-fluoropiridin-2-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

20



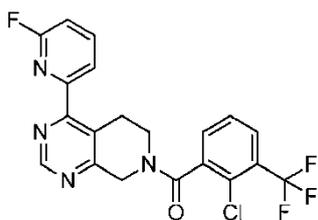
25

30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio 46 por el ácido fenilborónico en la síntesis del ácido Intermedio 1, etapa c y ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico por el ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico. EM (ESI) mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O, 420,0; m/z hallado 421,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,14 (s, 0,55 H), 9,03 (s, 0,45 H), 8,16 (br d, J = 7,2 Hz, 0,55 H), 8,11 (br d, J = 7,2 Hz, 0,45 H), 8,03 – 7,95 (m, 1 H), 7,31–7,16 (m, 2 H), 7,08 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 0,45 H), 7,04 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 0,55 H), 5,20 (d, J = 19,4 Hz, 0,55 H), 4,95 (d, J = 19,4 Hz, 0,55 H), 4,59 (d, J = 17,9 Hz, 0,45 H), 4,46 (d, J = 17,9 Hz, 0,45 H), 4,17 – 4,08 (m, 0,55 H), 4,05 – 3,95 (m, 0,45 H), 3,59 – 3,26 (m, 3 H).

35

40 Ejemplo 130: (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(6-fluoropiridin-2-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

40



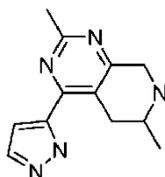
45

50 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al ejemplo 1 sustituyendo el intermedio 46 por ácido fenilborónico en la síntesis del intermedio 1, etapa c. MS (ESI) mas. calc. C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O, 436,1; m/z hallado 437,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,15 (s, 0,55 H), 9,03 (s, 0,45 H), 8,16 (d, J = 7,2 Hz, 0,55 H), 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 0,45 H), 8,05–7,93 (m, 1H), 7,79 (br t, J = 8,7, 8,7 Hz, 1 H), 7,59 – 7,44 (m, 2 H), 7,08 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 0,45 H), 7,04 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 0,55 H), 5,27 (d, J = 19,7 Hz, 0,55 H), 4,93 (d, J = 19,7 Hz, 0,55 H), 4,60 (d, J = 18,2 Hz, 0,45 H), 4,46 (d, J = 18,2 Hz, 0,45 H), 4,23 – 4,15 (m, 0,45 H), 4,02 – 3,94 (m, 0,45 H), 3,60 – 3,28 (m, 3,1 H).

55

60 Intermedio 47: 2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina

60



65

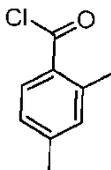
Intermedio 47, Etapa A: 2,6-dimetil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-

7(8H)-carboxilato de terc-butilo El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 19 sustituyendo el Intermedio 36 por el Intermedio 11. MS (ESI): mas. calc. para  $C_{22}H_{31}N_5O_3$  413,2; m/z hallado 414,3  $[M+H]^+$ .

- 5 Intermedio 47, Etapa B: 2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidina. Se añadió TFA (1,2 ml) a una solución del producto del Intermedio 47, etapa A (250 mg, 0,605 mmol) y trietilsilano (0,240 ml, 1,51 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con  $NaHCO_3$  saturado y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante el sistema Prep Agilent con una columna XBridge C18 OBD 30x100 mm eluyendo con 5 a 99 % ( $NH_4OH$  al 0,05% en  $H_2O$ )/ACN durante 17 minutos (138 mg, 99 %). EM (ESI) mas. calc.  $C_{12}H_{15}N_5$ , 229,1; m/z hallado 230,1  $[M+H]^+$ .

Intermedio 48: Cloruro de 2,4-dimetilbenzoilo.

15



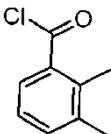
20

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del intermedio 44 sustituyendo ácido 2,4-dimetilbenzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico. El producto se usó como tal sin purificación adicional.

25

Intermedio 49: Cloruro de 2,3-dimetilbenzoilo.

30

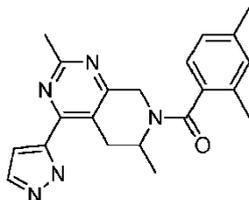


35

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del intermedio 44 sustituyendo ácido 2,3-dimetilbenzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico. El producto se usó como tal sin purificación adicional.

Ejemplo 131: (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2,4-dimetilfenil)metanona.

40



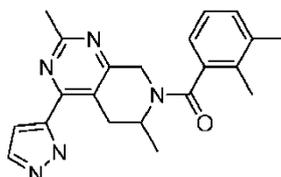
45

El Intermedio 48 (115 mg, 0,686 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 47 (157 mg, 0,686 mmol) y DIEA (0,355 ml, 2,05 mmol) en DCM (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron al vacío y la mezcla bruta se purificó por cromatografía en un sistema Prep Agilent con una columna XBridge C18 OBD 30x100 mm eluyendo con 5 a 99 % ( $NH_4OH$  al 0,05 % en  $H_2O$ )/ACN durante 17 min para proporcionar el producto deseado (10 mg, 4 %). EM (ESI) mas. calc.  $C_{21}H_{23}N_5O$ , 361,2; m/z hallado 362,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11,28(br s, 1H), 7,78 – 7,60 (m, 1H), 7,18 – 6,70 (m, 4H), 5,75 – 5,44 (m, 1H), 4,59 – 4,08 (m, 2H), 3,44 – 2,86 (m, 2H), 2,83 – 2,54 (m, 3H), 2,46 – 2,03 (m, 6H), 1,38 – 0,97 (m, 3H).

55

Ejemplo 132: (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2,3-dimetilfenil)metanona.

60

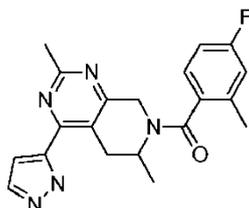


65

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131 sustituyendo el Intermedio 49 por el

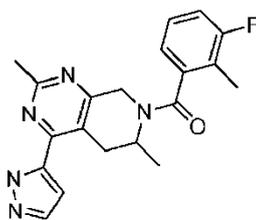
Intermedio 48. MS (ESI) mas. calc.  $C_{21}H_{23}N_5O$ , 361,2; m/z hallado 362,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11,12(br s, 1H), 7,84 – 7,61 (m, 1H), 7,24 – 6,76 (m, 4H), 5,78 – 5,50 (m, 1H), 4,56 – 4,12 (m, 2H), 3,39 – 2,83 (m, 2H), 2,83 – 2,60 (m, 3H), 2,42 – 2,02(m, 6H), 1,31 – 1,09 (m, 3H).

5 Ejemplo 133: (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(4-fluoro-2-metilfenil)metanona.



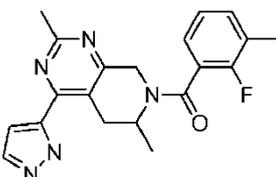
10  
15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI) masa calc.  $C_{20}H_{20}FN_5O$ , 365,2; m/z hallado 366,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11,18(br s, 1H), 7,81 – 7,61 (m, 1H), 7,24 – 7,08 (m, 1H), 7,05 – 6,77 (m, 3H), 5,73 – 5,49 (m, 1H), 4,56 – 4,08(m, 2H), 3,46 – 2,86 (m, 2H), 2,81 – 2,58 (m, 3H), 2,49 – 2,08 (m, 3H), 1,42 – 1,02 (m, 3H).

20 Ejemplo 134: (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-fluoro-2-metilfenil)metanona.



25  
30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el ácido 3-fluoro-2-metilbenzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI) masa calc.  $C_{20}H_{20}FN_5O$ , 365,2; m/z hallado 366,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (br s, 1H), 7,77 – 7,63 (m, 1H), 7,25 – 6,79 (m, 4H), 5,72 – 5,47 (m, 1H), 4,57 – 3,96 (m, 2H), 3,41 – 2,87 (m, 2H), 2,83 – 2,58 (m, 3H), 2,39 – 1,94 (m, 3H), 1,36 – 1,05 (m, 3H).

35 Ejemplo 135: (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-metilfenil)metanona.



40  
45 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el ácido 2-fluoro-3-metilbenzoico por ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI) masa calc.  $C_{20}H_{20}FN_5O$ , 365,2; m/z hallado 366,2  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11,3 – 11,0 (br s., 1H), 7,84 – 7,54 (m, 1H), 7,38 – 7,00 (m, 3H), 6,95 – 6,67 (m, 1H), 5,77 – 5,33 (m, 1H), 4,86 – 4,10 (m, 2H), 3,45 – 2,91 (m, 2H), 2,85 – 2,52 (m, 3H), 2,50 – 2,07 (m, 3H), 1,47 – 0,95 (m, 3H).

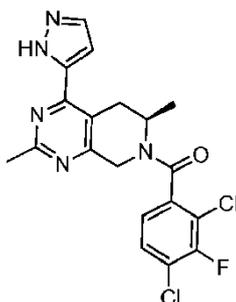
50 Los siguientes ejemplos (P136-P138) son ejemplos proféticos:

55 Ejemplo P136: (R)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

60

65

5



10

Ejemplo P137: (R)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(fenil)metanona.

15

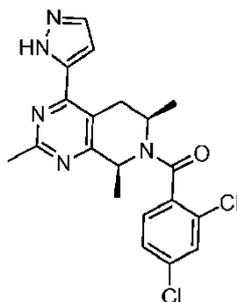


20

25

Ejemplo P138: (2,4-diclorofenil)((6R, 8S)-2,6,8-trimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.

30



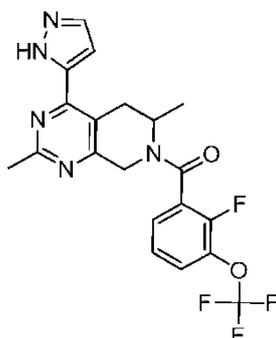
35

40

Ejemplo 139: (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)metanona.

45

50



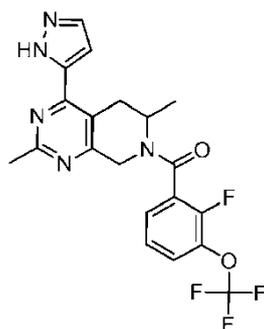
55

60

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 87 sustituyendo ácido fluoro-3-(trifluorometoxi)benzoico por ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico. EM (ESI) mas. calc.  $C_{20}H_{17}F_4N_5O_2$ , 435,13; m/z hallado 435,90  $[M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11,41 – 10,89 (m, 1H), 7,81 – 7,63 (m, 1H), 7,57 – 7,16 (m, 3H), 6,96 – 6,81 (m, 1H), 5,82 – 5,38 (m, 1H), 4,75 – 4,00 (m, 2H), 3,49 – 2,95 (m, 2H), 2,86 – 2,55 (m, 3H), 1,45 – 0,98 (m, 3H).

65

Ejemplo 140: (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-trifluorometoxi)fenil)metanona:



5

10

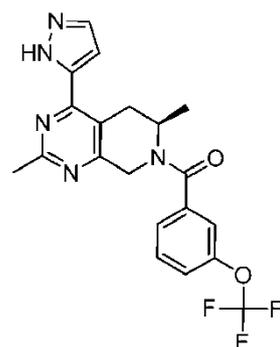
15

20

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo ácido 3-(trifluorometoxi)benzoico por ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. La purificación del compuesto del título se realizó usando cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexanos seguido de trituración en acetonitrilo caliente (55 °C) durante 2 minutos y, después, trituración en acetonitrilo a temperatura ambiente. Después de 2 horas, los precipitados se recogieron y se lavaron con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el material deseado. EM (ESI): mas. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 417,14; m/z hallado 417,95 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,69 – 11,02 (m, 1H), 7,75 – 7,65 (m, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 6,98 – 6,76 (m, 1H), 5,67 – 5,25 (m, 1H), 4,87 – 4,25 (m, 2H), 3,43 – 2,90 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 141: (R\*)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-trifluorometoxi)fenil)metanona.

25



30

35

40

45

50

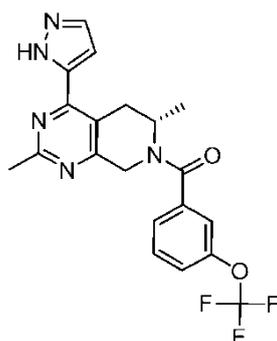
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 140 realizada usando una columna CHIRALCEL OJ-H (5µm, 250x20mm) y una fase móvil de 90 % de CO<sub>2</sub>, 10 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub>. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OJ-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 90 % de CO<sub>2</sub>, 10 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 15 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 7,78 min). EM (ESI): mas. calc. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 417,14; m/z hallado 417,95 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,47 – 10,68 (m, 1H) 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 6,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,65 – 5,39 (m, 1H), 4,75 – 4,22 (m, 2H), 3,41 – 3,18 (m, 1H), 3,11 – 2,98 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,35–1,16 (m, 3H).

Ejemplo 142: (S\*)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-trifluorometoxi)fenil)metanona.

55

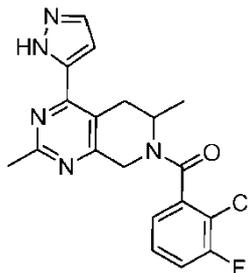
60

65



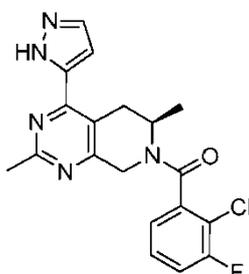
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo 140 realizada usando una columna CHIRALCEL OJ-H (5µm, 250x20mm) y una fase móvil de 90 % de CO<sub>2</sub>, 10 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub>. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OJ-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 90 % de CO<sub>2</sub>, 10 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 15 minutos. (enantiómero individual 98,2 %, tiempo de retención de 9,29 min). EM (ESI): mas. calc. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 417,14; m/z hallado 417,90 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,47 – 10,68 (m, 1H) 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 6,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,65 – 5,39 (m, 1H), 4,75 – 4,22 (m, 2H), 3,41 – 3,18 (m, 1H), 3,11 – 2,98 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,3–1,16 (m, 3H).

Ejemplo 143: (2-cloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



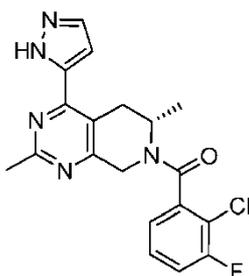
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico por el ácido 2-metil-3(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. La purificación del compuesto del título se realizó por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexanos. EM (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 385,11; m/z hallado 386,10 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,36 – 10,95 (m, 1H), 7,79 – 7,57 (m, 1H), 7,40 – 7,05 (m, 3H), 6,94 – 6,81 (m, 1H), 5,73 – 5,46 (m, 1H), 4,74 – 4,03 (m, 2H), 3,45 – 2,89 (m, 2H), 2,82 – 2,58 (m, 3H), 1,36 – 1,07 (m, 3H).

Ejemplo 144: (R\*)-(2-cloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



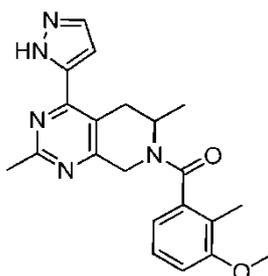
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo C realizada usando una columna CHIRALCEL OJ-H (5µm, 250x20mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub>. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OJ-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 3,38 min). EM (ESI): mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 385,11; m/z hallado 386,10 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,60 – 10,80 (m, 1H), 7,79 – 7,57 (m, 1H), 7,40 – 7,05 (m, 3H), 6,94 – 6,81 (m, 1H), 5,73 – 5,46 (m, 1H), 4,74 – 4,03 (m, 2H), 3,45 – 2,91 (m, 2H), 2,82 – 2,58 (m, 3H), 1,36 – 1,07 (m, 3H).

Ejemplo 145: (S\*1-(2-cloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona.



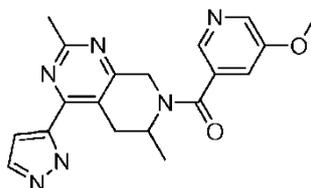
El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un único enantiómero mediante purificación Chiral SFC del Ejemplo C realizada usando una columna CHIRALCEL OJ-H (5µm, 250x20mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub>. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALCEL OJ-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH que contenía 0,3 % de iPrNH<sub>2</sub> durante 7 minutos. (enantiómero individual 100 %, tiempo de retención de 5,23 min). EM (ESI): mas. calc. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>5</sub>O, 385,11; m/z hallado 386,10 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,35 – 10,86 (m, 1H), 7,79 – 7,57 (m, 1H), 7,40 – 7,05 (m, 3H), 6,94 – 6,81 (m, 1H), 5,73 – 5,46 (m, 1H), 4,74 – 4,03 (m, 2H), 3,45 – 2,91 (m, 2H), 2,82 – 2,58 (m, 3H), 1,36 – 1,07 (m, 3H).

Ejemplo 146: (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(3-metoxi-2-metilfenil)metanona.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el ácido 3-metoxi-2-metilbenzoico por ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI): mas. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 377,19; m/z hallado 378,20 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,85 – 10,83 (m, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 1H), 7,26 – 7,14 (m, 1H), 6,93 – 6,70 (m, 3H), 5,69 – 5,53 (m, 1H), 4,49 – 4,13 (m, 2H), 3,90 – 3,77 (m, 3H), 3,36 – 2,81 (m, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 3H), 2,27 – 1,94 (m, 3H), 1,31 – 1,07 (m, 3H).

Ejemplo 147: (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(5-metoxipiridin-3-il)metanona.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 74 sustituyendo el clorhidrato de ácido 5-metoxinicotínico por ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico en la síntesis del Intermedio 44. MS (ESI): mas. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 364,16; m/z hallado 365,20 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplos farmacológicos

La afinidad *in vitro* de los compuestos de la invención por el receptor P2X7 de rata y humano se determinó usando células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC), un ensayo de sangre completa humana, un flujo de Ca<sup>2+</sup> y radioligando en células recombinantes P2X7 humanas y recombinantes células P2X7 de rata. En las Tablas 2 y 3, cuando la celda de datos se ha dejado en blanco, se pretende que signifique que el compuesto no se probó en ese ensayo. Los datos representados en las Tablas 2 y 3 pueden representar un valor de una sola determinación o cuando el experimento se ejecutó más de una vez, los datos representan promedios de entre 2 y 12 ejecuciones.

### Antagonismo de P2X7 en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) y sangre entera humana.

La sangre humana se recogió utilizando un programa de donantes de sangre. Las PBMC se aislaron de la sangre usando una técnica de gradiente de densidad de Ficoll. Brevemente, se colocó sangre en solución de Ficoll y se centrifugó a TA durante 20 minutos a 2000 rpm. La capa leucocitaria (entre los glóbulos rojos y el plasma) se recogió cuidadosamente mediante aspiración, se lavó con PBS y se centrifugó de nuevo a 1500 rpm durante 15 minutos. El sedimento celular resultante se lavó y sembró en placas de 96 pocillos para experimentos. Para los experimentos con la sangre humana entera, se hicieron platillos de 150 µl de sangre humana en placas de 96 pocillos. Se añadió lipopolisacárido (LPS) (30 ng/ml) a cada pocillo y se incubó durante 1 hora. Luego se agregaron los compuestos de ensayo y se incubaron durante 30 minutos. El agonista de P2X7, 2 '(3') - O- (4-benzoilbenzoil) adenosina 5 '- trifosfato (Bz-ATP) se añadió luego a una concentración final de 0,5 mM (PBMC) o 1 mM (sangre). Las células se

incubaron durante 1,5 horas adicionales. En ese punto, se recolectó el sobrenadante y se almacenó para el ensayo de IL-1 $\beta$  usando el protocolo del fabricante para el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Los datos se expresaron como porcentaje de control, donde el control se define como la diferencia en la liberación de IL-1 $\beta$  en muestras de LPS + Bz-ATP y muestras solo de LPS. Los datos se trazaron como respuesta (% de control) frente a concentración para generar valores de  $Cl_{50}$ . En las Tablas 2 y 3, estos datos están representados por PBMC 1  $\mu$ M (% de control) y PBMC 10  $\mu$ M (% de control) y sangre humana entera  $Cl_{50}$  ( $\mu$ M). Los datos se analizan y grafican en Graphpad Prism 5. Para el análisis, cada punto de concentración se promedia a partir de valores por triplicado y los valores promediados se trazan en Graphpad Prism. La  $Cl_{50}$  para cada compuesto se carga en 3DX.

10 **Antagonismo de P2X7 en células P2X7 humanas recombinantes o células P2X7 de rata recombinantes: (a) flujo de Ca $^{2+}$  + y (b) unión de radioligando**

15 (a) Ca $^{2+}$  + flujo: células 1321N1 que expresan el canal P2X7 humano o de rata recombinante se cultivaron en HyQ DME/(medio HyClone/Dulbecco's Eagle modificado) con alto contenido de glucosa suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS) y marcador de selección apropiado. Las células se sembraron a una densidad de 25000 células/pocillo (placas de pared negra de 96 pocillos transparentes) en 100  $\mu$ l de volumen/pocillo. El día del experimento, las placas celulares se lavaron con tampón de ensayo que contenía (en mM): 130 NaCl, 2 KCl, 1 CaCl $_2$ , 1 MgCl $_2$ , 10 HEPES, 5 glucosa; pH 7,40 y 300 mOs. Después del lavado, las células se cargaron con el colorante Calcio-4 (Dispositivo Molecular) y se incubaron en la oscuridad durante 60 minutos. Los compuestos de prueba se prepararon a 250X la concentración de prueba en DMSO puro. Se prepararon placas de compuestos intermedios de 96 pocillos transfiriendo 1,2  $\mu$ l del compuesto a 300  $\mu$ l de tampón de ensayo. Se produjo una dilución 3X adicional cuando se transfirieron 50  $\mu$ l/pocillo de la placa de compuesto a 100  $\mu$ l/pocillo en la placa de la célula. Las células se incubaron con compuestos de ensayo y colorante durante 30 minutos. La fluorescencia del colorante de calcio se controló en FLIPR ya que las células se estimularon añadiendo 50  $\mu$ l/pocillo de BzATP (la concentración final es BzATP 250  $\mu$ M (humano y de rata)). El cambio de fluorescencia se midió 180 segundos después de agregar el agonista. Se trazó la fluorescencia máxima como una función de la concentración de BzATP usando el software Origin 7 y la  $Cl_{50}$  resultante se muestra en las Tablas 2 y 3 bajo los títulos de columna FLIPR (humano)  $Cl_{50}$  ( $\mu$ M) y FLIPR (rata)  $Cl_{50}$  ( $\mu$ M).

30 (b) Unión de radioligando: se recogieron células P2X7-1321N1 humanas o de rata y se congelaron a -80°C. El día del experimento, las preparaciones de membrana celular se realizaron de acuerdo con los métodos estándar publicados. El volumen total del ensayo fue de 100  $\mu$ l: 10  $\mu$ l del compuesto (10x) + (b) 40  $\mu$ l del trazador (2,5x) + 50  $\mu$ l de membrana (2x). El trazador utilizado para el ensayo fue tritido A-804598. El compuesto se puede preparar como se describe en la literatura. (Donnelly-Roberts, D. Neuropharmacology 2008, 56 (1), 223-229). Los compuestos, el marcador y las membranas se incubaron durante 1 hora a 4 °C. El ensayo se terminó por filtración (filtros GF/B previamente impregnados con 0,3% de PEI) y se lavó con tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM). La  $Cl_{50}$  generada en el ensayo de unión se corrigió en cuanto a la concentración del marcador y la afinidad del marcador por derivar a la afinidad ( $K_i$ ) de los compuestos de ensayo. Los datos se presentan en las Tablas 2 y 3 bajo los títulos:  $K_i$  humano P2X7 ( $\mu$ M) y  $K_i$  de rata P2X7 ( $\mu$ M). Los datos se analizan y grafican en Graphpad Prism 5. Para el análisis, cada punto de concentración se promedia a partir de valores por triplicado y los valores promediados se trazan en Graphpad Prism.

45 **Tabla 2 Actividad de P2X7 de los compuestos de fórmula (I) y compuestos seleccionados en un panel de ensayos in vitro**

N.º de Ejemplo	PBMC 1 $\mu$ M (% Control)	PBMC 10 $\mu$ M (% Control)	P2X7 humano $K_i$ ( $\mu$ M)	P2X7 rata $K_i$ ( $\mu$ M)	FLIPR (humana) $Cl_{50}$ ( $\mu$ M)	FLIPR (rata) $Cl_{50}$ ( $\mu$ M)	$Cl_{50}$ ( $\mu$ M) de sangre entera humana
1	6,6		0,2239		0,0299	1,2706	
2	19,4		0,0955	0,2512	0,0365	3,2359	
3		2,5			0,7980	4,2462	
4	50,2				0,3882	12,4738	
5	72,0				12,7644	>10	
6	100,0	49,5					
7	14,2		0,0154	0,0145	0,0207	0,4894	0,56
8	27,5				0,2438	>10	
9	96,3	9,8					
10	21,5		0,0309	0,0219	0,0461	1,0116	2,00

(continuación)

N.º de Ejemplo	PBMC 1 µM (% Control)	PBMC 10 µM (% Control)	P2X7 humano K <sub>i</sub> (µM)	P2X7 rata K <sub>i</sub> (µM)	FLIPR (humana) CI <sub>50</sub> (µM)	FLIPR (rata) CI <sub>50</sub> (µM)	CI <sub>50</sub> (µM) de sangre entera humana
5	11	45,8	0,0372	0,0617	0,4159	>10	
	12	26,9	0,0589	0,0575	0,0281	5,9704	2,00
10	13	86,7	13,4				
	14	9,8	0,0631	0,0316	0,0251	3,1623	
	15	30,0	0,0794	0,0501	0,0316	6,3096	
15	16	96,6	20,4		13,1826	>10	
	17	101,1	9,9				
	18	-0,5	0,0200	0,0050	0,0103	0,0762	
20	19		13,8	0,0251	0,0261	0,0099	0,63
	20		-0,2	0,0251	0,0035	0,0059	0,3381
	21		-15,5	0,0398		0,2799	3,2137
	22	15,5			0,1977	28,0543	
25	23	71,8		0,0095	0,0240	0,0045	2,4831
	24	70,3		0,0266	0,0079	0,0119	0,0679
	25	99,7	10,8				
30	26	91,0	16,1				
	27	48,8		0,4266		0,1170	4,5499
	28	98,8	12,4			0,4519	8,5704
35	29	63,6				0,7962	1,9679
	30	80,8	21,0				
	31	95,4	9,2				
	32	66,5				0,2652	4,0504
40	33	18,5		0,0164	0,0120	0,0080	1,1066
	34	7,9		0,0631	0,0200	0,0861	2,0160
	35	36,3		0,0398	0,0126	0,0483	0,2692
45	36	58,8		0,0794	0,0316		
	37	22,0		0,0501	0,0251	0,0121	0,6486
	38	47,8		0,0776	0,0457	0,0634	1,3772
50	39	15,1		0,0501	0,0178	0,1000	0,0251
	40	81,0	12,9				
	41	52,2					
	42	34,4		0,0794		0,0200	2,5119
55	43	36,2		0,0501	0,0100	0,0158	0,1585
	44	44,6		0,0631		0,0348	0,1560
	45	80,3	7,1				
60	46	104,3	100,0				
	47	56,7		0,0398		0,0158	0,0079
	48	92,4		1,9953		5,0119	10,0000

(continuación)

	N.º de Ejemplo	PBMC 1 µM (% Control)	PBMC 10 µM (% Control)	P2X7 humano K <sub>i</sub> (µM)	P2X7 rata K <sub>i</sub> (µM)	FLIPR (humana) Cl <sub>50</sub> (µM)	FLIPR (rata) Cl <sub>50</sub> (µM)	Cl <sub>50</sub> (µM) de sangre entera humana
5								
	49	84,9	16,3					
10	50	100,4	83,5					
	51	87,5	17,3					
	52	76,9	9,3					
15	53	52,9		0,0631		0,0834	1,8880	
	54		5,0	0,1000		0,0210	0,5559	
	55		-2,1	0,0178		0,0459	0,1172	
20	56		10,2	0,0372		0,0143	0,0124	
	57		-9,6	0,0631		0,0165	0,1611	
	58		5,0	0,0158	0,0028	0,0111	0,0103	0,16
	59		2,8			1,7458	0,8610	
25	60		10,8	0,0794		0,0655	0,2679	
	61		-1,2			0,4477	3,1117	
	62		44,7	0,0251		0,0078	0,0056	
30	63		-4,1	0,0224		0,3162	0,0025	
	64		-2,1	0,0794		0,0164	0,0133	
	65		3,9			2,8184	1,2246	
35	66		-6,1	0,0501		0,0100	0,0100	
	67		-1,3	0,0126		0,0135	0,0145	
	68		-0,5	0,0158		0,0127	0,0088	
40	69		-6,2			1,7865	0,9376	
	70		-2,7	0,0398		0,0187	0,0124	
	71		-4,1	0,0126		0,0029	0,0024	
	72		-2,6			1,4521	1,1803	
45	73		2,2	0,1259		0,0966	0,0178	
	74		22,5	0,0251		0,0100	0,0100	
	75		2,4	0,0063		0,0127	0,0077	
50	76		14,3			0,4064	0,1262	
	77		20,9	0,0316		0,0631	0,0200	
	78		1,4	0,0079		0,0136	0,0129	
	79		2,6			3,2359	0,9886	
55	80		18,4	0,0251		0,0251	0,0200	
	81		21,0	0,0079		0,0105	0,0153	
	82		-1,0			1,3152	0,8670	
60	83		2,7	0,0316		0,0017	0,0149	
	84		7,5	0,0100	0,0019	0,0110	0,0131	
	85		-0,8	0,4571		0,8204	0,5861	
65	86		92,2					

(continuación)

N.º de Ejemplo	PBMC 1 µM (% Control)	PBMC 10 µM (% Control)	P2X7 humano K <sub>i</sub> (µM)	P2X7 rata K <sub>i</sub> (µM)	FLIPR (humana) Cl <sub>50</sub> (µM)	FLIPR (rata) Cl <sub>50</sub> (µM)	Cl <sub>50</sub> (µM) de sangre entera humana
87		0,4	0,0316		0,0336	0,0152	
88		49,4			11,0408	8,7700	
89		-16,4	0,0115	0,0010	0,0172	0,0159	
90							
91		-8,8	0,0251		0,0587	0,1318	
92		9,4			1,5922	5,9566	
93		-1,7	0,1995		0,0285	0,3846	
94		71,8			>10	>10	
95		-19,2	0,0316		0,0647	0,1014	
96		3,8	0,6310		0,0500	1,8450	
97		-3,1	0,1995		0,1663	13,9959	
98		13,2	0,0550		0,0255	0,0149	
99		16,4	0,0174		0,0139	0,0126	
100		4,0			1,1940	0,2056	
101		13,6	0,1000		0,0824	0,0230	
102		11,7	0,0200		0,0273	0,0130	
103		6,3			1,0328	0,4140	
104		-1,3	0,0398		0,0191	0,0237	
105	94,4						
106	100,4						
107	71,8		0,0095	0,0240	0,0045	2,4831	1,12
108	70,3		0,0266	0,0079	0,0119	0,0679	
109		2,2	0,0126		0,0121	0,4853	
110		20,1			>10	>10	
111		0,6	0,0501		0,3532	0,8072	
112		-1,8	0,0251		0,0129	0,0160	
113		-2,1	0,0079		0,0028	0,0091	
114		-0,5	0,6310		0,1337	0,1660	
115		-3,1	0,0316		0,0139	0,0142	
116		-4,4	0,0316		0,0059	0,0086	
117		0,1			0,9683	1,2274	
118		-0,6	0,0126		0,0057	0,0210	
119		-1,5	0,0126		0,0100	0,0284	
120		2,9			0,6561	1,5101	
121		0,7	0,0200		0,0106	0,1279	
122		4,1	0,0200		0,0058	0,1279	
123		13,3	0,5012		0,1524	1,0046	

(continuación)

N.º de Ejemplo	PBMC 1 $\mu\text{M}$ (% Control)	PBMC 10 $\mu\text{M}$ (% Control)	P2X7 humano $K_i$ ( $\mu\text{M}$ )	P2X7 rata $K_i$ ( $\mu\text{M}$ )	FLIPR (humana) $CI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	FLIPR (rata) $CI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	$CI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) de sangre entera humana
124		18,6	0,0251	0,0035	0,0310	0,0129	
125		64,7					
126							
127		38,2			>10	>10	
128		7,3	0,0316	0,0030	0,0296	0,0097	
129		2,5	0,0398		0,1062	1,0641	
130		12,9	0,0631		0,0174	1,0940	
131		7,3			11,4025	>10	
132		-0,1			0,5321	7,1614	
133		0,1			0,9183	2,2182	
134		0,4			0,3311	1,2735	
135		-1,0			0,4920	1,8707	

Los siguientes compuestos se probaron en ciclos adicionales para los ensayos descritos anteriormente y los datos se proporcionan en la Tabla 3.

**Tabla 3: Actividad de P2X7 de los compuestos de fórmula (I) y compuestos seleccionados en un panel de ensayos in vitro**

N.º de Ejemplo	PBMC 1 $\mu\text{M}$ (% Control)	PBMC 10 $\mu\text{M}$ (% Control)	P2X7 humano $K_i$ ( $\mu\text{M}$ )	P2X7 rata $K_i$ ( $\mu\text{M}$ )	FLIPR (humana) $CI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	FLIPR (rata) $CI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	$CI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) de sangre entera humana
1	6,6		0,2239		0,0299	1,2706	
2	19,4		0,0955	0,2512	0,0365	3,2359	
3		2,5			0,7980	4,2462	
4	50,2				0,3882	12,4738	
5	72,0				12,7644	>10	
6	100,0	49,5					
7	14,2		0,0154	0,0145	0,0207	0,4894	0,562
8	27,5				0,2438	>10	
9	96,3	9,8					
10	21,5		0,0309	0,0219	0,0461	1,0116	1,995
11	45,8		0,0372	0,0617	0,4159	>10	
12	26,9		0,0589	0,0575	0,0281	5,9704	1,995
13	86,7	13,4					
14	9,8		0,0631	0,0316	0,0251	3,1623	
15	30,0		0,0794	0,0501	0,0316	6,3096	
16	96,6	20,4			13,1826	>10	
17	101,1	9,9					

(continuación)

	N.º de Ejemplo	PBMC 1 $\mu\text{M}$ (% Control)	PBMC 10 $\mu\text{M}$ (% Control)	P2X7 humano $K_i$ ( $\mu\text{M}$ )	P2X7 rata $K_i$ ( $\mu\text{M}$ )	FLIPR (humana) $Cl_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	FLIPR (rata) $Cl_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	$Cl_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) de sangre entera humana
5	18	-0,5		0,0200	0,0050	0,0103	0,0762	
	19		13,8	0,0251		0,0261	0,0099	0,631
10	20		-0,2	0,0251	0,0035	0,0059	0,3381	1,230
	21		-15,5	0,0398		0,2799	3,2137	
	22	15,5				0,1977	28,0543	
15	23	71,8		0,0095	0,0240	0,0045	2,4831	1,122
	24	70,3		0,0266	0,0079	0,0119	0,0679	
	25	99,7	10,8					
20	26	91,0	16,1					
	27	48,8		0,4266		0,1170	4,5499	
	28	98,8	12,4			0,4519	8,5704	
	29	63,6				0,7962	1,9679	
25	30	80,8	21,0					
	31	95,4	9,2					
	32	66,5				0,2652	4,0504	
30	33	18,5		0,0164	0,0120	0,0080	1,1066	1,122
	34	7,9		0,0631	0,0200	0,0861	2,0160	
	35	36,3		0,0398	0,0126	0,0483	0,2692	
35	36	58,8		0,0794	0,0316			
	37	22,0		0,0501	0,0251	0,0121	0,6486	
	38	47,8		0,0776	0,0457	0,0634	1,3772	
	39	15,1		0,0501	0,0178	0,1000	0,0251	
40	40	81,0	12,9					
	41	52,2						
	42	34,4		0,0794		0,0200	2,5119	
45	43	36,2		0,0501	0,0100	0,0158	0,1585	
	44	44,6		0,0631		0,0348	0,1560	
	45	80,3	7,1					
50	46	104,3	100,0					
	47	56,7		0,0398		0,0158	0,0079	>10
	48	92,4		1,9953		5,0119	10,0000	
	49	84,9	16,3					
55	50	100,4	83,5					
	51	87,5	17,3					
	52	76,9	9,3					
60	53	52,9		0,0631		0,0834	1,8880	
	54		5,0	0,1000		0,0210	0,5559	

(continuación)

	N.º de Ejemplo	PBMC 1 $\mu$ M (% Control)	PBMC 10 $\mu$ M (% Control)	P2X7 humano $K_i$ ( $\mu$ M)	P2X7 rata $K_i$ ( $\mu$ M)	FLIPR (humana) $CI_{50}$ ( $\mu$ M)	FLIPR (rata) $CI_{50}$ ( $\mu$ M)	$CI_{50}$ ( $\mu$ M) de sangre entera humana
5	55		-2,1	0,0178		0,0459	0,1172	
	56		10,2	0,0372		0,0143	0,0124	
10	57		-9,6	0,0631		0,0165	0,1611	
	58		5,0	0,0158	0,0028	0,0111	0,0103	0,158
	59		2,8			1,7458	0,8610	
15	60		10,8	0,0794		0,0655	0,2679	
	61		-1,2			0,4477	3,1117	
	62		44,7	0,0251		0,0078	0,0056	
20	63		-4,1	0,0224		0,3162	0,0025	
	64		-2,1	0,0794		0,0164	0,0133	
	65		3,9			2,8184	1,2246	
	66		-6,1	0,0501		0,0100	0,0100	
25	67		-1,3	0,0126		0,0135	0,0145	
	68		-0,5	0,0158		0,0127	0,0088	
	69		-6,2			1,7865	0,9376	
30	70		-2,7	0,0398		0,0187	0,0124	
	71		-4,1	0,0126		0,0029	0,0024	
	72		-2,6			1,4521	1,1803	
35	73		2,2	0,1259		0,0966	0,0178	
	74		22,5	0,0251		0,0100	0,0100	
	75		2,4	0,0063		0,0127	0,0077	
40	76		14,3			0,4064	0,1262	
	77		20,9	0,0316		0,0631	0,0200	
	78		1,4	0,0079		0,0136	0,0129	
	79		2,6			3,2359	0,9886	
45	80		18,4	0,0251		0,0251	0,0200	
	81		21,0	0,0079		0,0105	0,0153	
	82		-1,0			1,3152	0,8670	
50	83		2,7	0,0316		0,0017	0,0149	
	84		7,5	0,0100	0,0019	0,0110	0,0131	
	85		-0,8	0,4571		0,8204	0,5861	
	86		92,2					
55	87		0,4	0,0316		0,0336	0,0152	
	88		49,4			11,0408	8,7700	
	89		-16,4	0,0077	0,0012	0,0172	0,0159	
60	90							
	91		-8,8	0,0251		0,0587	0,1318	

(continuación)

	N.º de Ejemplo	PBMC 1 $\mu$ M (% Control)	PBMC 10 $\mu$ M (% Control)	P2X7 humano $K_i$ ( $\mu$ M)	P2X7 rata $K_i$ ( $\mu$ M)	FLIPR (humana) $CI_{50}$ ( $\mu$ M)	FLIPR (rata) $CI_{50}$ ( $\mu$ M)	$CI_{50}$ ( $\mu$ M) de sangre entera humana
5	92		9,4			1,5922	5,9566	
	93		-1,7	0,1995		0,0285	0,3846	
10	94		71,8			>10	>10	
	95		-19,2	0,0316		0,0647	0,1014	
	96		3,8	0,6310		0,0500	1,8450	
15	97		-3,1	0,1995		0,1663	13,9959	
	98		13,2	0,0550		0,0255	0,0149	
	99		16,4	0,0174		0,0139	0,0126	
20	100		4,0			1,1940	0,2056	
	101		13,6	0,1000		0,0824	0,0230	
	102		11,7	0,0200		0,0273	0,0130	
	103		6,3			1,0328	0,4140	
25	104		-1,3	0,0398		0,0191	0,0237	
	105	94,4						
	106	100,4						
30	107	71,8		0,0095	0,0240	0,0045	2,4831	1,122
	108	70,3		0,0266	0,0079	0,0119	0,0679	
	109		2,2	0,0126		0,0121	0,4853	
35	110		20,1			>10	>10	
	111		0,6	0,0501		0,3532	0,8072	
	112		-1,8	0,0251		0,0129	0,0160	
	113		-2,1	0,0079		0,0028	0,0091	
40	114		-0,5	0,6310		0,1337	0,1660	
	115		-3,1	0,0316		0,0139	0,0142	
	116		-4,4	0,0316		0,0059	0,0086	
45	117		0,1			0,9683	1,2274	
	118		-0,6	0,0126		0,0057	0,0210	
	119		-1,5	0,0126		0,0100	0,0284	
50	120		2,9			0,6561	1,5101	
	121		0,7	0,0200		0,0106	0,1279	
	122		4,1	0,0200		0,0058	0,1279	
	123		13,3	0,5012		0,1524	1,0046	
55	124		18,6	0,0251	0,0035	0,0310	0,0129	
	125		64,7					
	126							
60	127		38,2			>10	>10	
	128		7,3	0,0316	0,0030	0,0296	0,0097	
	129		2,5	0,0398		0,1062	1,0641	

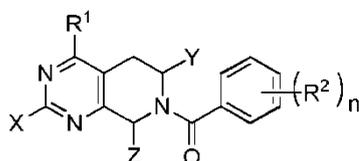
65

(continuación)

N.º de Ejemplo	PBMC 1 $\mu\text{M}$ (% Control)	PBMC 10 $\mu\text{M}$ (% Control)	P2X7 humano $K_i$ ( $\mu\text{M}$ )	P2X7 rata $K_i$ ( $\mu\text{M}$ )	FLIPR (humana) $Cl_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	FLIPR (rata) $Cl_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	$Cl_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) de sangre entera humana
130		12,9	0,0631		0,0174	1,0940	
131		7,3			11,4025	>10	
132		-0,1			0,5321	7,1614	
133		0,1			0,9183	2,2182	
134		0,4			0,3311	1,2735	
135		-1,0			0,4920	1,8707	
139		2,0			1,1561	1,4555	
140		52,5			>10	47,3151	
141		-0,6			8,9950	12,3595	
142		73,9					
143		11,9	0,1000		0,0196	0,0522	
144		-18,9	0,0074		0,0667	0,2004	
145		67,4					
146		-0,8			1,0568	>10	
147		110,5					

También se describen en el presente documento las siguientes cláusulas.

1. Un compuesto de fórmula (I):



Formula (I)

en la que:

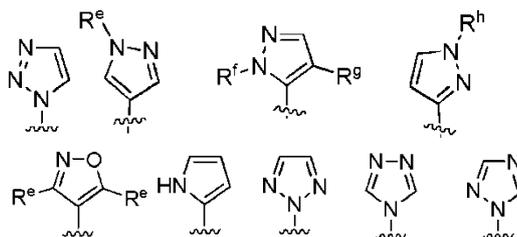
cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, alquilo  $C_1-C_3$ , perhaloalquilo, alcoxi  $C_1-C_3$  y perhaloalcoxi;

$n$  es un número entero de 0-3;

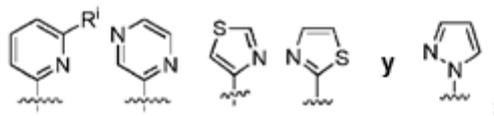
$X$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3$ , perfluoroalquilo,  $-NH_2$ , y  $-N(CH_3)_2$ ;

$Y$  y  $Z$  son independientemente H o  $CH_3$ ;

$R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de:



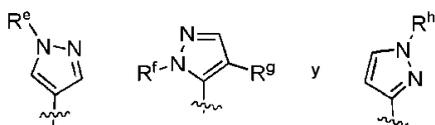
5



- $R^e$  y  $R^f$  son H o alquilo  $C_{1-3}$ ;  
 $R^g$  es H, F, o perfluoroalquilo;  
 $R^h$  es H, alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  o perfluoroalquilo; y  
 $R^1$  es H o halógeno;  
 sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

2. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que n es 2.  
 3. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que un sustituyente  $R^2$  está en la posición orto,  
 4. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que un sustituyente  $R^2$  está en la posición meta.  
 5. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que n es 2, un sustituyente  $R^2$  está en la posición orto y el otro sustituyente  $R^2$  está en la posición meta.  
 6. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que n es 2, un sustituyente  $R^2$  está en la posición orto y el otro sustituyente  $R^2$  está en la posición para.  
 7. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que n es 2, un sustituyente  $R^2$  es Cl y está en la posición orto y el otro sustituyente  $R^2$  es  $CF_3$  y está en la posición meta.  
 8. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que n es 2, un sustituyente  $R^2$  es Cl y está en la posición orto y el otro sustituyente  $R^2$  es Cl y está en la posición meta.  
 9. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que n es 2, un sustituyente  $R^2$  es Cl y está en la posición orto y el otro sustituyente  $R^2$  es Cl y está en la posición para.  
 10. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que n es 2, un sustituyente  $R^2$  es F y está en la posición orto y el otro sustituyente  $R^2$  es Cl y está en la posición para.  
 11. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en:

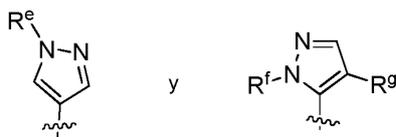
30



35

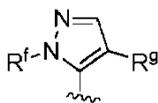
12. Un compuesto como se define en la cláusula 1 en el que  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en:

40



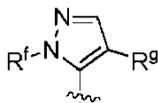
- 45 13. Un compuesto como se define en la cláusula 1 en el que  $R^1$  es:

50



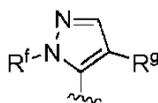
14. Un compuesto como se define en la cláusula 1 en el que  $R^f$  y  $R^g$  son H y  $R^1$  es

55



15. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que X, Y, Z,  $R^f$  y  $R^g$  son H, n es 2, un sustituyente  $R^2$  es Cl y está en la posición orto, el otro sustituyente  $R^2$  es Cl y está en la posición meta y  $R^1$  es

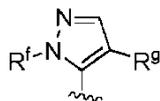
60



65

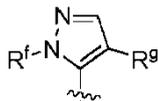
16. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que Y, Z, R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> son H, X es CH<sub>3</sub>, n es 2, un sustituyente R<sup>2</sup> es Cl y está en la posición orto, el otro sustituyente R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub> y está en la posición meta y R<sup>1</sup> es

5



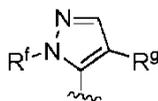
17. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que Z, R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> son H, X e Y son CH<sub>3</sub>, n es 2, un sustituyente R<sup>2</sup> es Cl y está en la posición orto, el otro sustituyente R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub> y está en la posición meta y R<sup>1</sup> es

15



18. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que Z, R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> son H, X e Y son CH<sub>3</sub>, n es 2, un sustituyente R<sup>2</sup> es Cl y está en la posición orto, el otro sustituyente R<sup>2</sup> es Cl y está en la posición meta y R<sup>1</sup> es

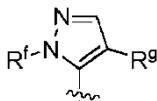
20



25

20. Un compuesto como se define en la cláusula 1, en el que Z, R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> son H, X e Y son CH<sub>3</sub>, n es 2, un sustituyente R<sup>2</sup> es F y está en la posición orto, el otro sustituyente R<sup>2</sup> es Cl y está en la posición meta y R<sup>1</sup> es

30



20. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

35

- 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
- 4-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina-7-carbonil)-3 -metilbenzonitrile;
- 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2-Cloro-3-metilfenil)carbonil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2-Cloro-3-trifluorometil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2,3-Dimetilfenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[[2-Metil-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
- 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2-Cloro-3-metilfenil)carbonil]-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
- 7-[[2-Metil-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2-Cloro-4,5-difluorofenil)carbonil]-4-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
- (4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
- 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina.
- 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;
- 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;

65

- 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 5 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido  
 [3,4-d]pirimidina;  
 10 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[  
 3,4-d]pirimidina;  
 15 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-2-metil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido  
 [3,4-d]pirimidina;  
 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 20 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 25 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido  
 [3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido  
 [3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido  
 [3,4-d]pirimidina;  
 30 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-isoxazol-4-il-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 35 2-Metil-7-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N,N-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[  
 3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 40 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-  
 2-amina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido  
 [3,4-d]pirimidina;  
 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-ciclopropil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido  
 [3,4-d]pirimidina;  
 45 (6R)-7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[  
 3,4-d]pirimidina;  
 (6S)-7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[  
 3,4-d]pirimidina;  
 50 (4-(1H-pirazo1-5-il)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)  
 fenil)metanona;  
 3-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina-7-carbonil)-2-metilbenzonitrile;  
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-  
 7(8H)-il)metanona;  
 55 (2-amino-6-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)  
 fenil)metanona;  
 (2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-  
 7(8H)-il)metanona;  
 (S)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-  
 7(8H)-il)metanona;  
 60 (R)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-  
 7(8H)-il)metanona;  
 (2,3-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;  
 (R)-(2,3-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;  
 65 (S)-(2,3-diclorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metanona;  
 (2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-



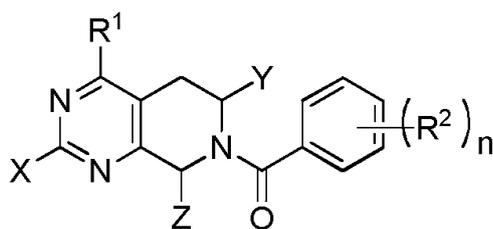
- 7(8H-il)metanona;  
 (S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 5 (R)-(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 10 (2,3-dicloro-4-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (R)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (S)-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 15 ((2,4-dicloro-3-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (R)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (S)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(8-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 20 (R)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 25 (S)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (R)-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-dimetil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 30 (2,3-dicloro-4-fluorofenil)(4-(6-fluoropiridin-2-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(6-fluoropiridin-2-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(2,4-dimetilfenil)metanona;  
 (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(2,3-dimetilfenil)metanona;  
 (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(4-fluoro-2-metilfenil)metanona;  
 35 (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(3-fluoro-2-metilfenil)metanona;  
 (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(2-fluoro-3-metilfenil)metanona;  
 (R)-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (R)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(fenil)metanona;  
 40 (2,4-diclorofenil)((6R,8S)-2,6,8-trimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)metanona;  
 (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(3-(trifluorometoxi)fenil)metanona;  
 45 (R\*)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(3-(trifluorometoxi)fenil)metanona;  
 (S\*)-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(3-(trifluorometoxi)fenil)metanona;  
 50 (2-cloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (R\*)-(2-cloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 (S\*)-(2-cloro-3-fluorofenil)(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H-il)metanona;  
 55 (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(3-metoxi-2-metilfenil)metanona; y  
 (2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H-il)(5-metoxipiridin-3-il)metanona

21. Una composición farmacéutica, que comprende:

60

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I):

65



Formula (I)

en la que:

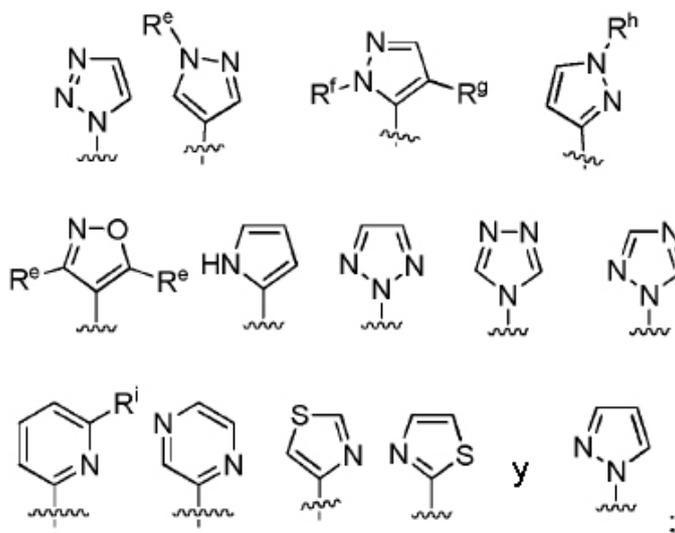
cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, CN, alquilo  $C_1-C_3$ , perhaloalquilo, alcoxi  $C_1-C_3$  y perhaloalcoxi;

$n$  es un número entero de 0-3;

$X$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3$ , perfluoroalquilo,  $-NH_2$ , y  $-N(CH_3)_2$ ;

$Y$  y  $Z$  son independientemente H o  $CH_3$ ;

$R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de:



$R^e$  y  $R^f$  son H o alquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^g$  es H, F, o perfluoroalquilo;

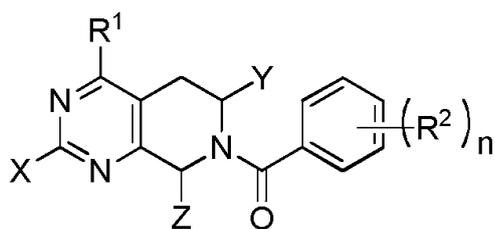
$R^h$  es H, alquilo  $C_1-3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  o perfluoroalquilo; y

$R^i$  es H o halógeno; o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I); y

b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la cláusula 20 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

23. Un método para tratar a un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de Fórmula (I):



Formula (I)

en la que:

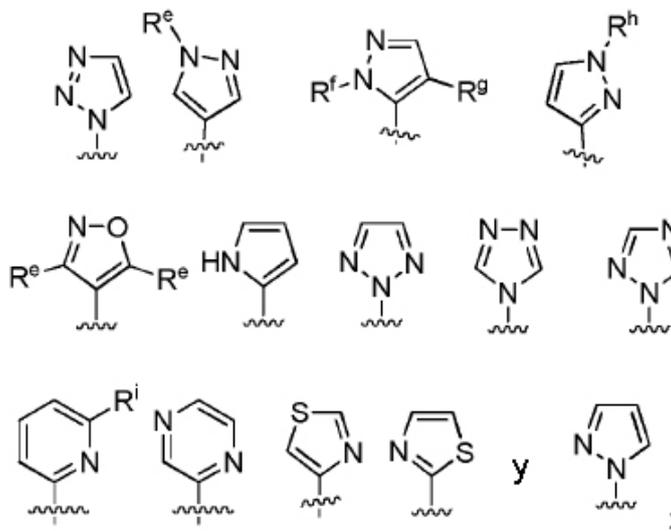
cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, perhaloalquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y perhaloalcoxi;

n es un número entero de 0-3;

X se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>, perfluoroalquilo, -NH<sub>2</sub>, y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

Y y Z son independientemente H o CH<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de:



R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>g</sup> es H, F, o perfluoroalquilo;

R<sup>h</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o perfluoroalquilo;

R<sup>i</sup> es H o halógeno; o

sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

24. El método como se define en la cláusula 23, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste de:

artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, choque séptico, dermatitis alérgica, asma, asma alérgico, asma leve a grave, asma resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune, estados de dolor agudo y crónico de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo, dolor inducido por opioides, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia, enfermedades involucradas con y sin neuroinflamación del sistema nervioso central, trastornos del estado de ánimo, depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad, cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, ataques epilépticos, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, autismo, lesión de la médula espinal e isquemia cerebral/lesión cerebral traumática, trastornos relacionados con el estrés, enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital, como diabetes, diabetes mellitus, trombosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, cardiopatía isquémica, isquemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio y disfunción del tracto urinario inferior como incontinencia, síndrome del tracto urinario inferior, enfermedad renal

poliquística, glomerulonefritis, trastornos esqueléticos, osteoporosis, osteopetrosis y glaucoma, cistitis intersticial, tos, obstrucción uretérica, sepsis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Chagas, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis y migraña.

5 25. El método como se define en la cláusula 24, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es depresión resistente al tratamiento.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

- 5 7-{{2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil}carbonil}-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina;  
 7-{{(2,3-Diclorofenil)carbonil}-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;  
 7-{{(2,3-Diclorofenil)carbonil}-N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 7-{{2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil}carbonil}-N,N-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 10 7-{{(2,3-Diclorofenil)carbonil}-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;  
 7-{{(2,3-Diclorofenil)carbonil}-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina; y  
 7-{{2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil}carbonil}-2-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidina.

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de tratar a un sujeto que padece de o se le ha diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste de:

20 artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, choque séptico, dermatitis alérgica, asma, asma alérgico, asma leve a grave, asma resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune,  
 25 estados de dolor agudo y crónico de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo, dolor inducido por opioides, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia, enfermedades involucradas con y sin neuroinflamación del sistema nervioso central, trastornos del estado de ánimo, depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad, cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, ataques epilépticos, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, autismo, lesión de la médula espinal e isquemia cerebral/lesión cerebral traumática, trastornos relacionados con el estrés, enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital, como diabetes,  
 30 diabetes mellitus, trombosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, cardiopatía isquémica, isquemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio y disfunción del tracto urinario inferior como incontinencia, síndrome del tracto urinario inferior, enfermedad renal poliquística, glomerulonefritis, trastornos esqueléticos, osteoporosis, osteopetrosis y glaucoma, cistitis intersticial,  
 35 tos, obstrucción uretérica, sepsis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Chagas, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis y migraña.

4. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es depresión resistente al tratamiento.

40

45

50

55

60

65