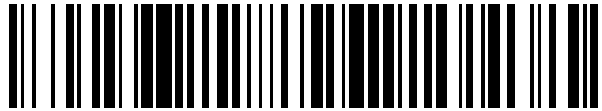


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 168**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 5/28 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2015 PCT/JP2015/065425**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15182712**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2015 E 15799768 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 3150599**

54 Título: **Nuevo compuesto de tetrahidropiridopirimidina o sal del mismo**

30 Prioridad:

29.05.2014 JP 2014111147

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2019

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
 1-27 Kandanshiki-cho
 Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, JP**

72 Inventor/es:

**MINAMIGUCHI, KAZUHISA;
 OKAJIMA, SHIGEO;
 AOKI, SHINICHI;
 ASAI, MASANORI;
 ASAI, TAKAHIRO;
 YAMANAKA, HIROYOSHI y
 DOHI, SUGURU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 703 168 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevo compuesto de tetrahidropiridopirimidina o sal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de tetrahidropiridopirimidina que es útil como un agente farmacéutico, en particular, un agente antiandrógeno, y una sal del mismo, y una composición farmacéutica que lo contiene.

10

Antecedentes de la técnica

El cáncer de próstata es el cáncer con la incidencia más alta en hombres en países occidentales, y es la segunda causa principal de muerte por cáncer. En Japón, de acuerdo con la occidentalización en las preferencias alimenticias y el envejecimiento de la población humana, el número de pacientes de cáncer de próstata también aumenta con los años. En general, la proliferación de las células de cáncer de próstata se estimula por andrógeno. Como tal, para el tratamiento de cáncer de próstata progresivo inoperable, a los pacientes se les trata con la castración quirúrgica o química, y/o la administración de un agente antiandrógeno denominado terapia de privación de andrógenos. De acuerdo con la castración quirúrgica o química, el nivel de andrógenos en circulación en el cuerpo humano se reduce para que la actividad de un receptor de andrógenos (se puede citar como RA en lo sucesivo en el presente documento) se reduzca. Cuando se administra el agente antiandrógeno, se inhibe la unión del andrógeno al RA, produciendo una menor actividad de RA. Estas terapias son muy eficaces para el tratamiento en etapas tempranas en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la recidiva del cáncer tiene lugar en varios años. Tal cáncer de próstata recurrente se denomina cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

25

Como causas del cáncer de próstata resistente a la castración, se han confirmado y documentado la amplificación y la sobreexpresión del gen de RA (Referencias no de patente 1 y 2). Como resultado de la sobreexpresión del RA, el cáncer de próstata resistente a la castración presenta una elevada sensibilidad por el andrógeno incluso a ultrabaja concentración, que es causada por el tratamiento de la castración. Concretamente, de acuerdo con la sobreexpresión del RA, el RA se activa para provocar la proliferación del cáncer. También se ha confirmado y documentado la mutación del RA como una causa del cáncer de próstata resistente a la castración (referencias no de patente 3 a 5). De acuerdo con una mutación en el RA, el propio agente de estrógeno o de antiandrógeno, que se usa actualmente, puede servir como agonista del RA, además del andrógeno.

30

35

La bicalutamida es el agente antiandrógeno de forma más general, y presenta un efecto inhibitor en el cáncer de próstata sensible a las hormonas como un antagonista para el RA. Sin embargo, el agente antiandrógeno que incluye bicalutamida, que se usa para la terapia de privación de andrógenos, no tiene eficacia frente al cáncer de próstata resistente a la castración. La razón principal es que, dado que el RA se sobreexpresa en el cáncer de próstata resistente a la castración, la actividad antagonista del RA no se presenta por completo y se muestra la actividad agonista del RA (Referencias no de patente 6 y 7). Como tal, para la inhibición del RA sobreexpresado en el cáncer de próstata resistente a la castración, se necesita un agente antiandrógeno que tiene una actividad antagonista del RA más potente que un agente antiandrógeno usado actualmente y que no tiene una actividad agonista del RA. Asimismo, dado que el agente antiandrógeno también tiene un efecto de reducción de la expresión del RA, puede ser un agente terapéutico más eficaz para el cáncer de próstata resistente a la castración.

40

45

En una técnica relacionada, se ha documentado el 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina como un inhibidor para el receptor vaniloide 1 (VR1) (Referencias de patente 1 a 3). En la referencia de patente 1, se desvela un compuesto de bicicloheteroarilamina útil para el tratamiento del dolor, de hiperalgesia inflamatoria, de vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria basado en la inhibición del receptor VR1. Asimismo, en las referencias de patente 2 y 3, se desvela un compuesto de bicicloheteroarilamina útil para el tratamiento de dolor inflamatorio, por ejemplo, y se describen datos experimentales para la hiperalgesia térmica. Sin embargo, en ninguna de estas referencias de patente 1 a 3 se ha documentado un compuesto que tiene cianobenceno en la posición 7 de la 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. Además, no hay descripciones en relación con los datos que se refieren a un efecto antitumoral, y la actividad antagonista del RA o la actividad de reducción de la expresión de RA no se describe del todo.

55

Lista de citas

Referencias de patente

60

Referencia de patente 1: Documento WO 2006/062981

Referencia de patente 2: Documento WO 2005/066171

Referencia de patente 3: Documento WO 2006/118598

65

Referencias no de patente

Referencia no de patente 1: Koivisto P y col., "Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer", *Cancer Res* 57: 314-319, 1997

Referencia no de patente 2: Gregory CW y col., "Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen", *Cancer Res* 61: 2892-2898, 2001

5 Referencia no de patente 3: Taplin ME y col., "Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer", *N Engl J Med* 332: 1393-1398, 1995

Referencia no de patente 4: Zhao XY y col., "Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor", *Nat Med* 6: 703- 706, 2000

10 Referencia no de patente 5: Tan J y col., "Dehydroepiandrosterone activates mutant androgen receptors expressed in the androgen-dependent human prostate cancer xenograft CWR22 and LNCaP cells". *Mol Endocrinol* 11: 450- 459, 1997

Referencia no de patente 6: Charlie D Chen et al., "Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy", *Nature Medicine* 10:33-39, 2004

15 Referencia no de patente 7: Takahito Hara y col., "Novel Mutations of Androgen Receptor: A Possible Mechanism of Bicalutamide Withdrawal Syndrome", *Cancer Res* 63: 149-153, 2003

Sumario de la invención

Problemas a solucionar por medio de la invención

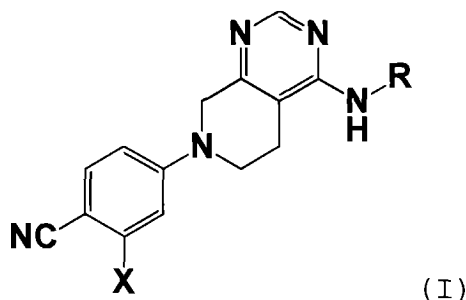
20 La presente invención proporciona un nuevo compuesto de tetrahidropiridopirimidina, que tiene una actividad antagonista para RA sobreexpresado en cáncer de próstata resistente a la castración más fuerte que un agente antiandrógeno prescrito actualmente, tal como bicalutamida, no presenta una actividad agonista para RA, y tiene una actividad de reducción de la cantidad de la expresión de RA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Medios para resolver los problemas

30 Como resultado de estudios intensivos, los inventores de la presente invención descubrieron un nuevo grupo de compuestos que tienen 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina como una estructura básica, un grupo representado por -NHR en la posición 4 y cianobenceno en la posición 7. El grupo de compuestos tiene una actividad antagonista pero no actividad agonista para el RA y, además de la eficacia para células en las que se expresa el RA, tiene un potente efecto de inhibición de la proliferación celular para células en las que se sobreexpresa el RA. Asimismo, el grupo del compuesto tiene, además de la actividad antagonista para el RA, una actividad de reducción de la expresión del RA, y presenta un efecto antitumoral en un modelo de ratón portador del cáncer con cáncer de próstata resistente a la castración. Como tal, los inventores de la presente invención descubrieron que el grupo de compuestos es eficaz como un agente farmacéutico para el tratamiento del cáncer, y la presente invención se completa en consecuencia.

40 Por consiguiente, la presente invención se refiere a la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 13. En particular, la presente invención proporciona los puntos [1] a [20] siguientes.

[1] Un compuesto de tetrahidropiridopirimidina representado por la fórmula (I) siguiente:



45 [en la fórmula,

X representa un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃; R representa un grupo arilo C₆₋₁₄ que está sustituido con R¹ y puede estar sustituido de manera simultánea con R², o un grupo heteroarilo de 5- o 6 miembros que está sustituido con R¹ y puede estar sustituido de manera simultánea con R²;

50 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Ra, un grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇, un grupo heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 3 a 7 miembros, un grupo halógeno-alcoxicarbonilamino C₁₋₃, un grupo halógeno-alquilcarbonilamino C₁₋₃, un grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 3 a 7 miembros sustituido con un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-C(=O)-NHR^f; R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃;

Ra representa un grupo alquilpirazolilo C₁₋₆, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo o un grupo alquilsulfonilpiperazinilo C₁₋₆;

Rf representa un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, un grupo hidroxicicloalquilo C₃₋₇, un grupo hidroxicicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rfa;

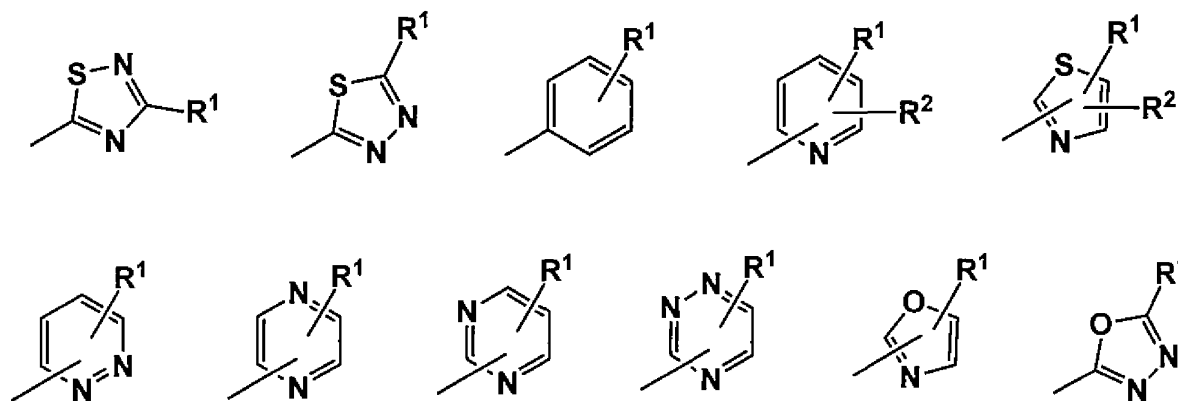
Rfa representa un grupo alquilpirazolilo C₁₋₆, un grupo halógeno-alquiltiazolilo C₁₋₃, un grupo oxadiazolilo o un grupo halógeno-alquioxadiazolilo C₁₋₃ y

n representa un número entero de 0 a 3] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[2] El compuesto de acuerdo con el punto [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo trifluorometilo.

[3] El compuesto de acuerdo con el punto [1] o [2] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde n es 0 o 1.

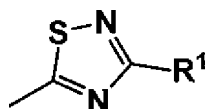
[4] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [3] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R se selecciona entre el grupo que consiste en los grupos siguientes:



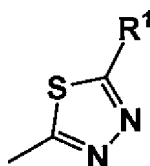
[5] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [4] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxisopropilo, un grupo hidroxiciclopropilo, un grupo hidroxiciclobutilo, un grupo metoxi, un grupo isopropoxi, un grupo etoxi sustituido con un grupo metilpirazolilo, un grupo etoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo, un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo, un grupo ciclopropilaminosulfonilo, un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxycarbonilamino, un grupo 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino, un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxisopropilo o -(CH₂)_n-C(=O)-NHRf;

Rf es un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo hidroxietil-2-metilpropilo, un grupo hidroxiciclohexilo, un grupo hidroxiciclopropilmetilo, un grupo metilo sustituido con un grupo trifluorometiltiazolilo, un grupo etilo sustituido con un grupo metiltiazolilo, un grupo etilo sustituido con un grupo oxadiazolilo o un grupo etilo sustituido con un grupo trifluorometiloxazolilo y n es 0 o 1.

[6] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [5] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R se selecciona entre el grupo que consiste en los grupos siguientes:



(en la fórmula, R¹ es un átomo de hidrógeno);



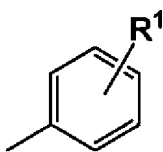
(en la fórmula,

R¹ es -(CH₂)_n-C(=O)-NHRf,

Rf es un grupo metilo sustituido con Rfa o un grupo etilo sustituido con Rfa,

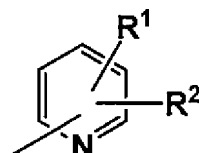
Rfa es un grupo metilpirazolilo o un grupo oxadiazolilo y

n es 0);



(en la fórmula,

5 R¹ es un grupo fenilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxisopropilo, un grupo metoxi, un grupo isopropoxi, un grupo etoxi sustituido con un grupo metilpirazolilo o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo);



10 (en la fórmula,

R¹ es un grupo hidroxisopropilo, un grupo hidroxiciclopropilo, un grupo hidroxiciclobutilo, un grupo isopropoxi, un grupo etoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo, un grupo ciclopropilaminosulfonilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilamino, un grupo 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,

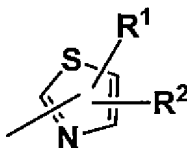
15 R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro,

R_f es un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo metilo sustituido con R_{fa} o un grupo etilo sustituido con R_{fa};

R_{fa} es un grupo trifluorometiltiazolilo, un grupo oxadiazolilo o un grupo trifluorometiloxadiazolilo y

n es 0 o 1);

20



(en la fórmula,

25 R¹ es un grupo hidroxisopropilo, un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,

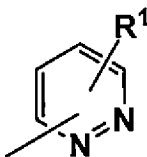
R² es un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometilo,

R_f es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo etilo sustituido con R_{fa},

R_{fa} es un grupo oxadiazolilo y

n es 0);

30

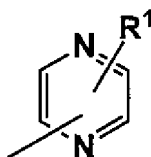


(en la fórmula,

35 R¹ es un grupo hidroxisopropilo o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,

R_f es un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo hidroximetilpropilo, un grupo hidroxiciclohexilo, un grupo hidroxiciclopropilmetilo y

n es 0);



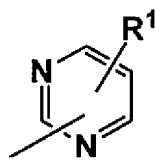
40

(en la fórmula,

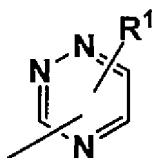
R¹ es $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,

R_f es un grupo hidroximetilpropilo y

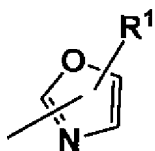
n es 0);



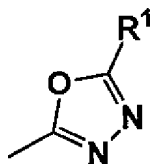
5 (en la fórmula,
R¹ es -(CH₂)_n-C(=O)-NHR_f,
R_f es un grupo hidroxil-2-metilpropilo y
n es 0);



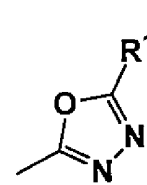
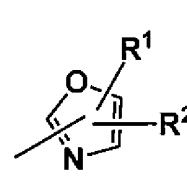
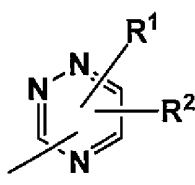
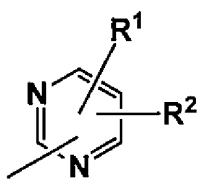
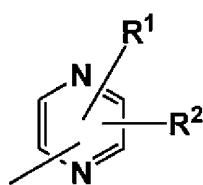
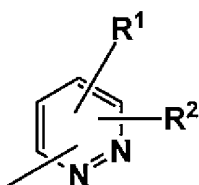
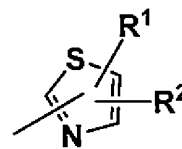
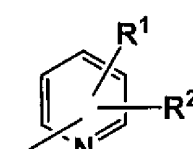
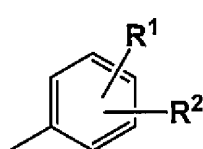
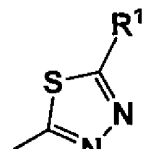
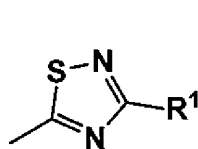
10 (en la fórmula,
R¹ es -(CH₂)_n-C(=O)-NHR_f,
R_f es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo y
n es 0);



15 (en la fórmula,
R¹ es un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxil-isopropilo y



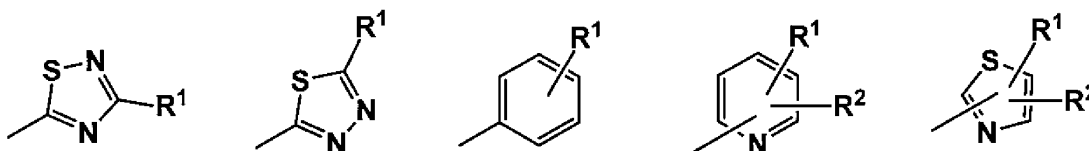
20 (en la fórmula,
R¹ es un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxil-isopropilo).
25 [7] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [5] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo trifluorometilo y R se selecciona entre el grupo que consiste en siguientes grupos:



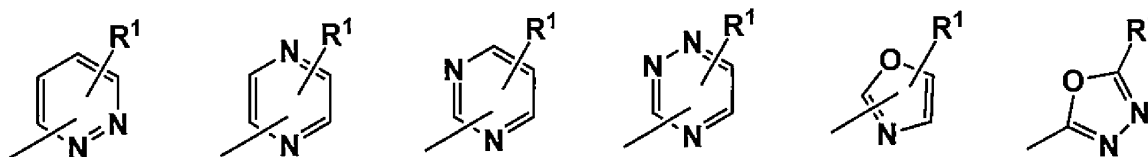
30 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₄, un grupo hidroxil-cicloalquilo C₃₋₅, un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con Ra, un grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₅, un grupo heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 7 miembros, un grupo fluoro-alcoxicarbonilamino C₁₋₃, un grupo fluoro-alquilcarbonilamino C₁₋₃, un grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 6 miembros sustituido con un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₄ o -(CH₂)_n-C(=O)-NHR_f;
35 R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;
Ra es un grupo alquilpirazolilo C₁₋₄, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo o un grupo alquilsulfonilpiperazinilo C₁₋

4; Rf es un grupo fluoro-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxialquilo C₁₋₄, un grupo hidroxialquilo C₃₋₅, un grupo hidroxialquilo C₃₋₅-alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con Rfa; Rfa es un grupo alquilpirazolilo C₁₋₄, un grupo fluoro-alquiltiazolilo C₁₋₃, un grupo oxadiazolilo o un grupo fluoro-alquinoxadiazolilo C₁₋₃ y n es 0 o 1.

5 [8] El compuesto de acuerdo con el punto [7] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo trifluorometilo; y R se selecciona entre el grupo que consiste en siguientes grupos:



10



15

R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxisopropilo, un grupo hidroxiciclopropilo, un grupo hidroxiciclobutilo, un grupo metoxi, un grupo isopropoxi, un grupo etoxi sustituido con un grupo metilpirazolilo, un grupo etoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo, un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo, un grupo ciclopropilaminosulfonilo, un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilamino, un grupo 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino, un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxisopropilo o -(CH₂)_n-C(=O)-NHRf;

20

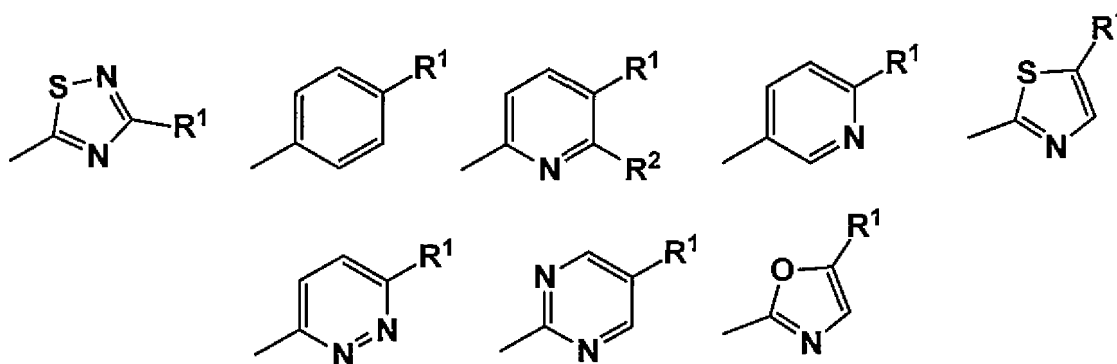
R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;

25

Rf es un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo hidroxisopropilo, un grupo hidroxiciclohexilo, un grupo hidroxiciclopropilmetilo, un grupo metilo sustituido con un grupo trifluorometiltiazolilo, un grupo etilo sustituido con un grupo metiltiazolilo, un grupo etilo sustituido con un grupo oxadiazolilo o un grupo etilo sustituido con un grupo trifluorometilo y n es 0 o 1.

[9] El compuesto de acuerdo con el punto [8] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo y

R se selecciona entre el grupo que consiste en siguientes grupos:



30

35

R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxisopropilo, un grupo isopropoxi, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo, un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo, un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo, un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxisopropilo o -(CH₂)_n-C(=O)-NHRf;

40

R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

Rf es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo hidroxisopropilo, un grupo metilo sustituido con un grupo trifluorometiltiazolilo, un grupo etilo sustituido con un grupo oxadiazolilo o un grupo etilo sustituido con un grupo trifluorometiloxadiazolilo y n es 0.

[10] El compuesto de acuerdo con el punto [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos (1) a (19) siguientes:

45

- (1) 4-(4-((1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (2) 4-(4-((4-isopropoxifenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

- (3) 4-(4-((6-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo;
- (4) 2-cloro-4-(4-((6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridazin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzocitrilo;
- 5 (5) 4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo;
- (6) 2-cloro-4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzocitrilo;
- (7) 4-(4-((6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridazin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo;
- 10 (8) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida;
- (9) 4-(4-((6-isopropoxipiridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo;
- (10) 4-(4-((6-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo;
- 15 (11) 4-(4-((5-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo;
- (12) 4-(4-((4-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo;
- 20 (13) 4-(4-((5-((1,4-oxazepan-4-il)sulfonil)tiazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo;
- (14) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridazin-3-carboxamida;
- (15) 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirimidin-5-carboxamida;
- 25 (16) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-((4-(trifluorometil)tiazol-2-il)metil)nicotinamida;
- (17) (R)-N-(1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida;
- 30 (18) (R)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(1-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)nicotinamida y
- (19) 4-(4-((5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-carbonil)oxazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo.

- 35 [11] Un agente antiandrógeno que comprende, como principio activo, el compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- [12] Un agente antitumoral que comprende, como principio activo, el compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 [13] Un agente farmacéutico que comprende, como principio activo, el compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- [14] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 [15] Uso del compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con una cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para producir un agente antiandrógeno.
- [16] Uso del compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para producir un agente antitumoral.
- [17] Usos el compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para producir un agente farmacéutico.
- 50 [18] El compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la actividad de los andrógenos.
- [19] El compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del tumor.
- 55 [20] El compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un agente farmacéutico.

También se desvela un método para inhibir la actividad del andrógeno, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a un sujeto que lo necesite.

- 60 También se desvela un método para el tratamiento del tumor, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a un sujeto que lo necesite.

65 Efectos de la invención

El nuevo compuesto de tetrahidropiridopirimidina de la presente invención o una sal del mismo presenta una actividad agonista frente a un receptor de andrógeno (RA), y es eficaz para un trastorno relacionado con la activación del RA. Los ejemplos de un trastorno relacionado con la activación del RA incluyen tumor, enfermedad metastásica ósea, hiperplasia prostática, acné común, seborrea, hipertriosis, alopecia androgénica, pubertad precoz y síndrome virilizante. Los ejemplos de tumor incluyen cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de páncreas y cáncer hepatocelular.

Descripción de las realizaciones

10 Tal como se describe en el presente documento, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

15 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo alquilo C₁₋₆" indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 grupos de carbono y ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo *terc*-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo y un grupo texilo. Además, como se describe en el presente documento, cada uno de "grupo alquilo C₁₋₄" y "grupo alquilo C₁₋₃" indica, entre los "grupo alquilo C₁₋₆" mencionados anteriormente, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono.

20 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo halógeno-alquilo C₁₋₃" indica el grupo alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente, que está sustituido con de 1 a 7 átomos de halógeno que se ha descrito anteriormente. Ejemplos del grupo "halógeno-alquilo C₁₋₃" incluyen un grupo fluoro-alquilo C₁₋₃ y un grupo cloro-alquilo C₁₋₃ tal como un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo monofluoro-n-propilo, un grupo perfluoro-n-propilo y un grupo perfluoroisopropilo.

25 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo arilo C₆₋₁₄" indica un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antraceno, un grupo fenantrilo y un grupo fluorenilo.

30 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo heteroarilo" indica un grupo monocíclico o policíclico que tiene aromaticidad, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos del grupo heteroarilo incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo diazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo triazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo isooxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo indolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo benzo[b]tienilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzotiazolilo y un grupo benzoxazolilo.

35 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo hidroxialquilo C₁₋₆" indica el grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente que está sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo. Ejemplos del "grupo hidroxialquilo C₁₋₆" incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxi-etilo, un grupo 1,2-dihidroxi-etilo, un grupo 1-hidroxi-propilo, un grupo 1,2-dihidroxi-propilo, un grupo 1,2,3-trihidroxi-propilo, un grupo 1-hidroxi-butilo, un grupo 2-hidroxi-propan-2-ilo y un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo.

40 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo cicloalquilo C₃₋₇" indica un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo.

45 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo hidroxialquilo C₃₋₇" indica el grupo cicloalquilo C₃₋₇ mencionado anteriormente que está sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo. Ejemplos del "grupo hidroxialquilo C₃₋₇" incluyen un grupo 1-hidroxiciclopropilo, un grupo 2-hidroxiciclopropilo, un grupo 1,2-dihidroxiciclopropilo, un grupo 1,2,3-trihidroxiciclopropilo, un grupo 1-hidroxiciclobutilo, un grupo 1-hidroxiciclopentilo, un grupo 1-hidroxiciclohexilo y un grupo 4-hidroxiciclohexilo.

50 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo alcoxi C₁₋₆" indica un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 grupos de carbono y ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo 2-metilpropoxi (grupo isobutoxi), un grupo *sec*-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo *terc*-pentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo n-hexiloxi y un grupo texiloxi. Además, como se describe en el presente documento, cada uno de "grupo alcoxi C₁₋₄" y "grupo alcoxi C₁₋₃" indica, entre los "grupo alcoxi C₁₋₆" mencionados anteriormente, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono.

55 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo halógeno-alcoxi C₁₋₃" indica el grupo alcoxi C₁₋₃ mencionado anteriormente, que está sustituido con de 1 a 7 átomos de halógeno que se ha descrito anteriormente.

Ejemplos del "grupo halógeno-alcoxi C₁₋₃" incluyen un grupo fluoro-alcoxi C₁₋₃ y un grupo cloro-alcoxi C₁₋₃ tal como un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2,2-difluoroetoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 2,2,2-tricloroetoxi, un grupo monofluoro-n-propoxi, un grupo perfluoro-n-propoxi y un grupo perfluoroisopropoxi.

5 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇" indica un grupo sulfonilo que tiene un grupo amino sustituido con un grupo cicloalquilo C₃₋₇ descrito anteriormente. Ejemplos del "grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇" incluyen un grupo ciclopropilaminosulfonilo, un grupo ciclobutilaminosulfonilo y un grupo ciclopentilaminosulfonilo.

10 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo heterocicloalquilo" indica un grupo alquilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene, en vez de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos del mismo incluyen un grupo aziridinilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo tetrahydrofuranóilo, un grupo tetrahidrotiofenilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo oxazinanilo, un grupo tiazinanilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo y un grupo oxazepanilo.

15 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo heterocicloalquilsulfonilo" indica un grupo sulfonilo sustituido con el grupo heterocicloalquilo mencionado anteriormente. Ejemplos del "grupo heterocicloalquilsulfonilo" incluyen un grupo piperidin-1-ilsulfonilo, un grupo morfolinsulfonilo, un grupo 1,4-tiazepan-4-ilsulfonilo y un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo.

20 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo halógeno-alcoxycarbonilamino C₁₋₃" indica un grupo amino que está sustituido con un grupo halógeno-alcoxycarbonilo C₁₋₃ y el "grupo halógeno-alcoxycarbonilo C₁₋₃" indica un grupo carbonilo que está sustituido con el grupo halógeno-alcoxi C₁₋₃. Ejemplos del "grupo halógeno-alcoxycarbonilamino C₁₋₃" incluyen un grupo trifluorometoxycarbonilamino, un grupo triclorometoxycarbonilamino, un grupo 2-fluoroetoxycarbonilamino, un grupo 2,2-difluoroetoxycarbonilamino y un grupo 2,2,2-trifluoroetoxycarbonilamino.

25 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo halógeno-alquilcarbonilamino C₁₋₃" indica un grupo amino que está sustituido con un grupo halógeno-alquilcarbonilo C₁₋₃ y el "grupo halógeno-alquilcarbonilo C₁₋₃" indica un grupo carbonilo que está sustituido con un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente. Ejemplos del grupo "halógeno-alquilcarbonilamino C₁₋₃" incluyen un grupo trifluorometilcarbonilamino, un grupo triclorometilcarbonilamino, un grupo 2-fluoroetilcarbonilamino, un grupo 2,2-difluoroetilcarbonilamino y un grupo 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino.

30 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo heterocicloalcanocarbonilo" indica un grupo carbonilo que está sustituido con el grupo heterocicloalquilo mencionado anteriormente y ejemplos del mismo incluyen un grupo 4-piperidin-1-carbonilo, un grupo 4-piperazin-1-carbonilo, un grupo aziridin-1-carbonilo y un grupo morfolin-4-carbonilo.

35 Como se describe en el presente documento, el "grupo alquilpirazolilo C₁₋₆" indica un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ descrito anteriormente y ejemplos del "grupo alquilpirazolilo C₁₋₆" incluyen un grupo 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1-propil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1-metil-1H-pirazol-3-ilo y un grupo 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.

40 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo alquilsulfonilpiperazinilo C₁₋₆" indica un grupo piperazinilo que está sustituido con un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y el "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" indica un grupo sulfonilo sustituido con el grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente. Ejemplos del "grupo alquilsulfonilpiperazinilo C₁₋₆" incluyen un grupo 4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo, un grupo 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ilo, un grupo 4-(propilsulfonil)piperazin-1-ilo, un grupo 4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-ilo, un grupo 4-(metilsulfonil)piperazin-2-ilo y un grupo 4-(metilsulfonil)piperazin-3-ilo.

45 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo hidroxí-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆" mencionado anteriormente indica el grupo alquilo C₁₋₆ que está sustituido con un grupo hidroxí-cicloalquilo C₃₋₇ descrito anteriormente y ejemplos del "grupo hidroxí-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆" incluyen un grupo (1-hidroxíciclopropil)metilo, un grupo (1-hidroxíciclobutil)metilo, un grupo 2-(1-hidroxíciclopropil)etilo, un grupo (1,2-dihidroxíciclopropil)metilo y un grupo (1,2,3-trihidroxíciclopropil)metilo.

50 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo halógeno-alquiltiazolilo C₁₋₃" indica un grupo tiazolilo que está sustituido con un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃ descrito anteriormente y ejemplos del mismo incluyen un grupo 4-(trifluorometil)tiazol-2-ilo, un grupo 5-(trifluorometil)tiazol-2-ilo, un grupo 4-(triclorometil)tiazol-2-ilo y un grupo 4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo.

55 Tal como se describe en el presente documento, el "grupo halógeno-alquioxadiazolilo C₁₋₃" indica un grupo oxadiazolilo que está sustituido con un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃ descrito anteriormente y ejemplos del mismo incluyen un grupo 5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo

5-(2-fluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo y un grupo 4-(trifluorometil)-1,2,3-oxazol-5-ilo.

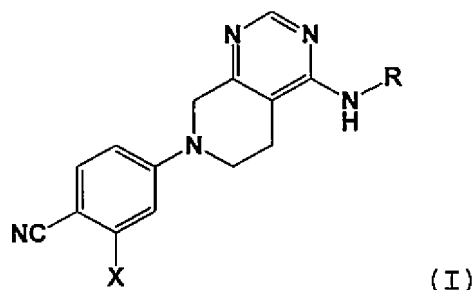
Tal como se describe en el presente documento, la "sal farmacéuticamente aceptable" puede ser cualquiera que esté en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y ejemplos de la misma incluyen una sal de ácido mineral tal como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido nítrico y sal de ácido fosfórico y una sal de ácido orgánico tal como sal de ácido acético, sal de ácido propiónico, sal de ácido tartárico, sal de ácido fumárico, sal de ácido maleico, sal de ácido succínico, sal de ácido málico, sal de ácido cítrico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico y sal de ácido trifluoroacético.

Tal como se describe en el presente documento, un grupo "puede estar sustituido" con un grupo sustituyente, significa un estado en el cual el grupo está sustituido con un grupo sustituyente o el grupo no está sustituido con un grupo sustituyente.

El compuesto de tetrahidropiridopirimidina de la presente invención o una sal del mismo se caracteriza porque tiene un esqueleto de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina y un grupo representado por -NHR (R es como se define a continuación) está presente en la posición 4 y cianobenceno está presente en la posición 7 del esqueleto y un grupo ciano está presente en la posición 4 y un grupo X está presente en la posición 3 del cianobenceno (X es como se define a continuación). El compuesto de tetrahidropiridopirimidina de la presente invención o una sal del mismo tiene una actividad agonista para un receptor de andrógenos (AR) y muestra un efecto antitumoral. De forma paralela, el compuesto que tiene, en lugar del esqueleto de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina, un esqueleto de 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina o de 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, no muestra actividad antagonista del AR o efecto antitumoral. Además, el compuesto que tiene, en lugar del cianobenceno en el cual un grupo ciano está presente en la posición 4 y el grupo sustituyente X está presente en la posición 3, otro cianobenceno, no muestra los efectos mencionados anteriormente.

En las publicaciones de patentes 1 a 3 mencionadas anteriormente, se divulga un compuesto que tiene un esqueleto de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. Sin embargo, en ninguna de las publicaciones de patentes 1 a 3, se divulga un compuesto que tenga un grupo representado por -NHR (R es como se define a continuación) en la posición 4 y cianobenceno en la posición 7 del 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. Además, la utilidad del compuesto 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina como agente antitumoral no se desvela en absoluto en las publicaciones de patentes 1 a 3 y no se sugiere efecto del compuesto contra AR.

El compuesto de tetrahidropiridopirimidina de la presente invención se representa por la fórmula general (I) siguiente.



En la fórmula general (I), X representa un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃. Ejemplos del "átomo de halógeno" representado por X incluyen el átomo de halógeno mencionado anteriormente y se prefiere un átomo de cloro o un átomo de bromo. Ejemplos del "grupo halógeno-alquilo C₁₋₃ representado por X incluyen el grupo halógeno-alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente y se prefiere un grupo trifluorometilo. En la fórmula general (I), X es, preferentemente, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo trifluorometilo y más preferentemente un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo.

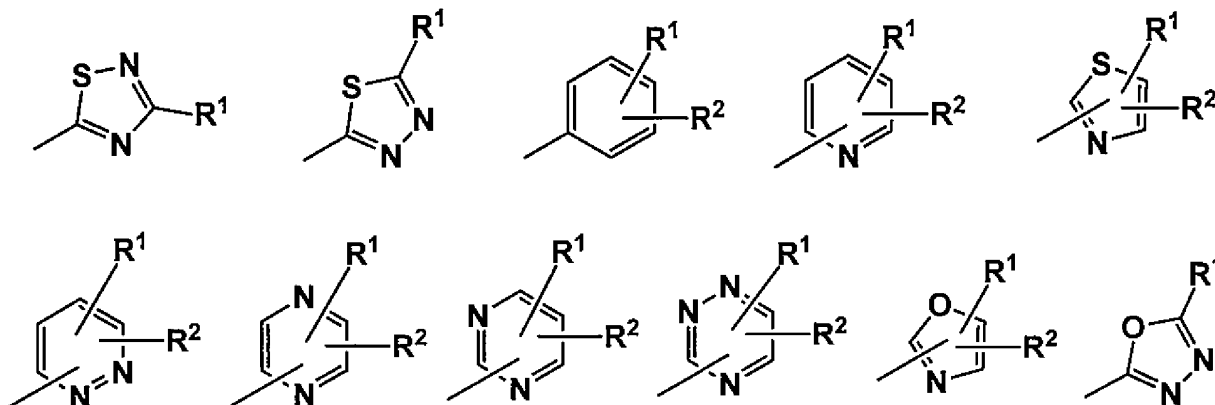
En la fórmula general (I), R representa un grupo arilo C₆₋₁₄ que está sustituido con R¹ y puede sustituirse de forma simultánea con R² o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido con R¹ y puede sustituirse de manera simultánea con R².

El grupo arilo C₆₋₁₄ de "grupo arilo C₆₋₁₄ que está sustituido con R¹ y puede estar sustituido de forma simultánea con R²" con respecto a R es el grupo arilo C₆₋₁₄ mencionado anteriormente y es preferentemente un grupo fenilo. El número de R¹ sustituidos en el "grupo arilo C₆₋₁₄" es 1 y el número de R² es 0 o 1.

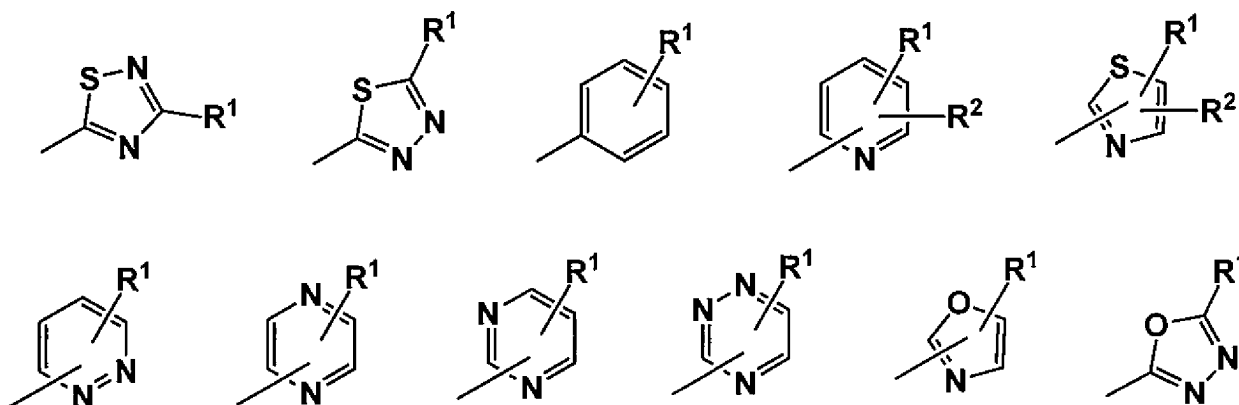
El grupo heteroarilo de "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido con R¹ y puede estar sustituido de manera simultánea con R²" con respecto a R es el grupo arilo mencionado anteriormente. El "grupo heteroarilo de 5 o 6" es preferentemente un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo triazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxazolilo o un grupo oxadiazolilo. Es más preferible un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo o un grupo

tiadiazolilo. Es incluso más preferible un grupo piridinilo o un grupo piridazinilo. El número de R¹ sustituidos en el "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros" es 1 y el número de R² es 0 o 1.

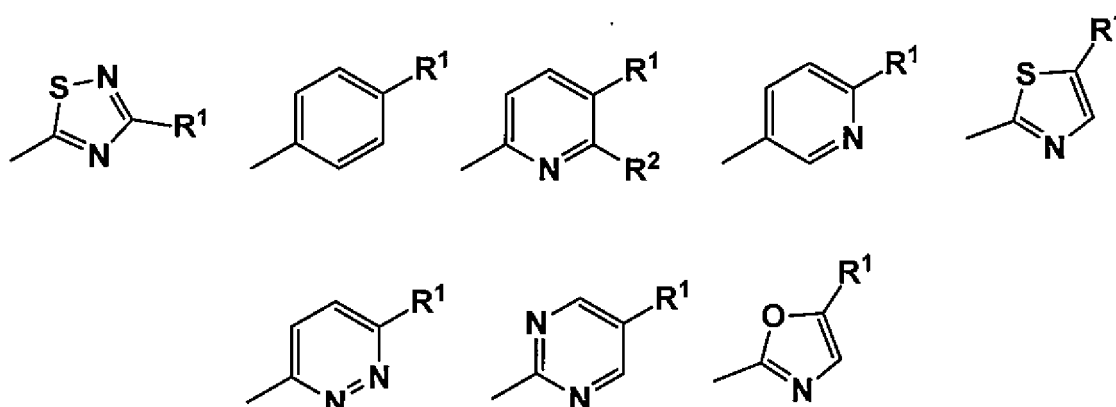
5 En la fórmula general (I), R es preferentemente un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos siguientes.



10 R es más preferentemente un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos siguientes.



15 R es incluso más preferentemente un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos siguientes.



25 Con respecto a R de la fórmula general (I), R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con R_a, un grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇, un grupo heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 3 a 7 miembros, un grupo halógeno-alcoxycarbonilamino C₁₋₃, un grupo halógeno-alquilcarbonilamino C₁₋₃, un grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 3 a 7 miembros sustituido con un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-C(=O)-NHR_f.

El "grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆" representado por R¹ es el grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente,

preferentemente el grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo mencionado anteriormente (grupo hidroxil-alquilo C₁₋₄) y, más preferentemente, un grupo etilo sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxil-etilo) o un grupo isopropilo sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxil-isopropilo). El número del grupo hidroxilo es preferentemente 1. Más preferentemente, el "grupo hidroxil-alquilo C₁₋₆" es un grupo 1-hidroxietilo o un grupo 2-hidroxipropan-2-ilo.

El "grupo hidroxil-cicloalquilo C₃₋₇" representado por R¹ es el grupo hidroxil-cicloalquilo C₃₋₇ mencionado anteriormente, preferentemente un grupo alquilo cíclico con de 3 a 5 átomos de carbono sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxil-cicloalquilo C₃₋₅), más preferentemente un grupo ciclopropilo sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxil-ciclopropilo) o un grupo ciclobutilo sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxil-ciclobutilo). El número del grupo hidroxilo es preferentemente 1. Más preferentemente, el "grupo hidroxil-cicloalquilo C₃₋₇" es un grupo 1-hidroxiciclopropilo o un grupo 1-hidroxiciclobutilo.

EL "grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Ra" representado por R¹ es el grupo alcoxi C₁₋₆ mencionado anteriormente que está sustituido con de 0 a 3 Ra y es preferentemente el grupo alcoxi C₁₋₄ que está sustituido con de 0 a 3 Ra. El número de Ra es preferentemente 0 o 1.

Ra representa un grupo alquilpirazolilo C₁₋₆, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo o un grupo alquilsulfonilpiperazinilo C₁₋₆. El "grupo alquilpirazolilo C₁₋₆" representado por Ra es un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ descrito anteriormente, preferentemente un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄ descrito anteriormente (grupo alquilpirazolilo C₁₋₄), más preferentemente un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo metilo (grupo metilpirazolilo) e incluso más preferentemente un grupo 1-metil-1H-pirazol-5-ilo. El "grupo alquilsulfonilpiperazinilo C₁₋₆" representado por Ra es un grupo piperazinilo que está sustituido con un grupo sulfonilo sustituido con el grupo alquilo C₁₋₆ descrito anteriormente, preferentemente un grupo piperazinilo que está sustituido con un grupo sulfonilo sustituido con el grupo alquilo C₁₋₄ descrito anteriormente (grupo alquilsulfonilpiperazinilo C₁₋₄) y más preferentemente un grupo piperazinilo que está sustituido con un grupo sulfonilo sustituido con un grupo metilo (grupo metilsulfonilpiperazinilo).

El "grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Ra" es preferentemente un grupo metoxi, un grupo isopropoxi, un grupo etoxi sustituido con un grupo metilpirazolilo, un grupo etoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo y más preferentemente un grupo isopropoxi, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo.

El "grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇" representado por R¹ es el grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇ mencionado anteriormente y es preferentemente un grupo sulfonilo que está sustituido con un grupo amino sustituido con un grupo alquilo cíclico con de 3 a 5 átomos de carbono (grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₅) y más preferentemente un grupo ciclopropilaminosulfonilo.

El "grupo heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 3 a 7 miembros" representado por R¹ es un grupo sulfonilo sustituido con el grupo heterocicloalquilo mencionado anteriormente y es preferentemente un grupo sulfonilo sustituido con un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 7 miembros y más preferentemente un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo.

El "grupo halógeno-alcoxicarbonilamino C₁₋₃" representado por R¹ es el grupo halógeno-alcoxicarbonilamino C₁₋₃ y es preferentemente un grupo amino que está sustituido con un grupo carbonilo sustituido con el grupo fluoro-alcoxi C₁₋₃ mencionado anteriormente (grupo fluoro-alcoxicarbonilamino C₁₋₃) y más preferentemente un grupo 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilamino.

El "grupo halógeno-alquilcarbonilamino C₁₋₃" representado por R¹ es el grupo halógeno-alquilcarbonilamino C₁₋₃ y es preferentemente un grupo amino que está sustituido con un grupo carbonilo sustituido con el grupo fluoro-alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente (grupo fluoro-alquilcarbonilamino C₁₋₃) y más preferentemente un grupo 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino.

El "grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 3 a 7 miembros sustituido con un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₆" representado por R¹ es un grupo carbonilo que está sustituido con un heterocicloalcano monocíclico de 3 a 7 miembros sustituido con un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₆ descrito anteriormente y es preferentemente un grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 6 miembros sustituido con un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₄ descrito anteriormente, más preferentemente un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxil-isopropilo descrito anteriormente e incluso más preferentemente un grupo 4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidincarbonilo.

En el grupo representado por "-(CH₂)_n-C(=O)-NHR^f" con respecto a R¹, R^f es un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxil-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo hidroxil-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{fa}. n es un número entero de entre 0 a 3, preferentemente 0 o 1 y más preferentemente 0.

El "grupo halógeno-alquilo C₁₋₃" representado por Rf es el grupo halógeno-alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente y es preferentemente el grupo fluoro-alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente, más preferentemente un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo 2,2-difluoroetilo e incluso más preferentemente un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

5 El "grupo hidroxialquilo C₁₋₆" representado por Rf es el grupo hidroxialquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente y es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxialquilo C₁₋₄), más preferentemente un grupo 2-metilpropilo sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxialquilo C₁₋₄) e incluso más preferentemente un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo.

10 El "grupo hidroxialquilo C₃₋₇" representado por Rf es el grupo hidroxialquilo C₃₋₇ mencionado anteriormente y es preferentemente un grupo alquilo cíclico con de 5 a 7 átomos de carbono sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxialquilo C₅₋₇), más preferentemente un grupo ciclohexilo sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxialquilo C₅₋₇) e incluso más preferentemente un grupo 4-hidroxiciclohexilo.

15 El "grupo hidroxialquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆" representado por Rf es el grupo hidroxialquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ y preferentemente el grupo alquilo C₁₋₄ mencionado anteriormente que está sustituido con un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 5 átomos de carbono sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxialquilo C₃₋₅) (grupo hidroxialquilo C₃₋₅-alquilo C₁₋₄), más preferentemente un grupo metilo que está sustituido con un grupo ciclopropilo sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxialquilo C₃₋₅) (grupo hidroxialquilo C₃₋₅-alquilo C₁₋₄) y más preferentemente un grupo (1-hidroxiciclopropil)metilo.

20 El "grupo alquilo C₁₋₆ representado por Rfa" representado por Rf es el grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente sustituido con de 1 a 3 Rfa y preferentemente el grupo alquilo C₁₋₄ mencionado anteriormente que está sustituido con de 1 a 3 Rfa. El número de Rfa es preferentemente 1.

Rfa es un grupo alquilpirazolilo C₁₋₆, un grupo halógeno-alquiltiazolilo C₁₋₃, un grupo oxadiazolilo o un grupo halógeno-alquinoxadiazolilo C₁₋₃. El "grupo alquilpirazolilo C₁₋₆" representado por Rfa es el grupo alquilpirazolilo C₁₋₆ y es preferentemente un grupo alquilpirazolilo C₁₋₄, más preferentemente un grupo metilpirazolilo e incluso más preferentemente un grupo 1-metil-1H-pirazol-5-ilo. El "grupo halógeno-alquiltiazolilo C₁₋₃" representado por Rfa es el grupo halógeno-alquiltiazolilo C₁₋₃ y es preferentemente un grupo tiazolilo sustituido con un grupo fluoro-alquilo C₁₋₃ descrito anteriormente (fluoro-alquiltiazolilo C₁₋₃), más preferentemente un grupo tiazolilo sustituido con un grupo trifluorometilo (grupo trifluorometiltiazolilo) e incluso más preferentemente un grupo 4-(trifluorometil)tiazol-2-ilo. El "grupo halógeno-alquinoxazolilo C₁₋₃" representado por Rfa es el grupo halógeno-alquinoxazolilo C₁₋₃ y es preferentemente un grupo oxadiazolilo sustituido con un grupo fluoro-alquilo C₁₋₃ descrito anteriormente (grupo fluoro-alquinoxazolilo C₁₋₃), más preferentemente un grupo oxadiazolilo sustituido con un grupo trifluorometilo (grupo trifluorometiloxazolilo) e incluso más preferentemente un grupo 5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

40 El "grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rfa" es preferentemente el grupo alquilo C₁₋₄ mencionado anteriormente que está sustituido con uno cualquiera de un grupo alquilpirazolilo C₁₋₄ descrito anteriormente, un grupo fluoro-alquiltiazolilo C₁₋₃ descrito anteriormente, un grupo oxadiazolilo y un grupo fluoro-alquinoxadiazolilo C₁₋₃ descrito anteriormente. Más preferentemente, es un grupo metilo sustituido con un grupo trifluorometiltiazolilo descrito anteriormente, un grupo etilo sustituido con un grupo metiltiazolilo descrito anteriormente, un grupo etilo sustituido con un grupo oxadiazolilo descrito anteriormente o un grupo etilo sustituido con un grupo trifluorometiloxadiazolilo descrito anteriormente. Aún más preferentemente, es un grupo 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etilo, un grupo 4-(trifluorometil)tiazol-2-il)metilo, un grupo 1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etilo o un grupo 1-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilo. Aún más preferentemente, es un grupo 4-(trifluorometil)tiazol-2-il) metilo.

50 Con respecto a la fórmula general (I), es preferible que:

R¹ sea un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo hidroxialquilo C₁₋₄, un grupo hidroxialquilo C₃₋₅, un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con Ra, un grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₅, un grupo heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 7 miembros, un grupo fluoro-alcoxycarbonilamino C₁₋₃, un grupo fluoro-alquilcarbonilamino C₁₋₃, un grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 6 miembros sustituido con un grupo hidroxialquilo C₁₋₄ o -(CH₂)_n-C(=O)-NHRf;

Ra sea un grupo alquilpirazolilo C₁₋₄, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo o un grupo alquilpiperazinilo C₁₋₄; Rf sea un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxialquilo C₁₋₄, un grupo hidroxialquilo C₅₋₇, un grupo hidroxialquilo C₃₋₅-alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con Rfa; Rfa sea un grupo alquilpirazolilo C₁₋₄, un grupo fluoro-alquiltiazolilo C₁₋₃, un grupo oxadiazolilo o un grupo fluoro-alquinoxadiazolilo C₁₋₃ y n sea 0 o 1.

65 Con respecto a la fórmula general (I), es más preferible que:

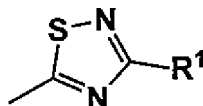
R¹ sea un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo sustituido

con un grupo metilpirazolilo, un grupo etoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo, un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo, un grupo ciclopropilaminosulfonilo, un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilamino, un grupo 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino, un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxí-isopropilo o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$;

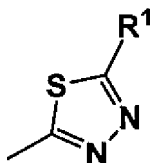
R_f sea un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo hidroxí-2-metilpropilo, un grupo hidroxíciclohexilo, un grupo hidroxíciclopropilmetilo, un grupo metilo sustituido con un grupo trifluorometiltiazolilo, un grupo etilo sustituido con un grupo metiltiazolilo, un grupo etilo sustituido con un grupo oxadiazolilo o un grupo etilo sustituido con un grupo trifluorometiloxazolilo y n sea 0 o 1.

En la fórmula general (I), R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃. Ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen el átomo de halógeno mencionado anteriormente y es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro. Ejemplos del "grupo halógeno-alquilo C₁₋₃" incluyen el grupo halógeno-alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente y es preferentemente un grupo trifluorometilo. R² es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo. Más preferentemente, es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

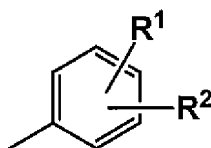
En la fórmula general (I), ejemplos del grupo arilo C₆₋₁₄ que está sustituido con R¹ y puede estar sustituido de forma simultánea con R² y el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido con R¹ y puede estar sustituido de forma simultánea con R² incluyen los siguientes:



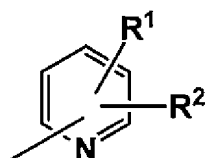
(en la fórmula, R¹ es un átomo de hidrógeno);



(en la fórmula, R¹ es $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$, R_f es un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con R_{fa}, R_{fa} es un grupo alquilpirazolilo C₁₋₆ o un grupo oxadiazolilo y n es 0);



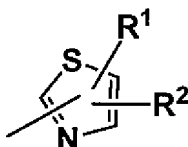
(en la fórmula, R¹ es un grupo fenilo, un grupo hidroxí-alquilo C₁₋₄, un grupo hidroxí-cicloalquilo C₃₋₇ o un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con R_a, R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃ y R_a es un grupo alquilpirazolilo C₁₋₆ o un grupo alquilsulfonilpiperazinilo C₁₋₆);



(en la fórmula, R¹ es el grupo hidroxí-alquilo C₁₋₆, grupo hidroxí-cicloalquilo C₃₋₇, grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con R_a, grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇, grupo halógeno-alcoxicarbonilamino C₁₋₃, grupo halógeno-alquilcarbonilamino C₁₋₃ o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$, R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R_a es un grupo triazolilo o un grupo tetrazolilo,

Rf es un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rfa,
Rfa es un grupo halógeno-alquiltiadiazolilo C₁₋₃, un grupo oxadiazolilo o un grupo halógeno-alquioxadiazolilo C₁₋₃ y n es 0 o 1);

5



(en la fórmula,

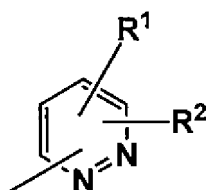
R¹ es el grupo hidroxialquilo C₁₋₆, grupo heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 3 a 7 miembros o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,

10 R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃,

Rf es un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rfa,

Rfa es un grupo oxadiazolilo y n es 0);

15



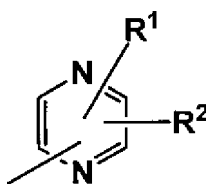
(en la fórmula,

R¹ es el grupo hidroxialquilo C₁₋₆ o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃,

20 Rf sea un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, un grupo hidroxialcicloalquilo C₃₋₇ o un grupo hidroxialcicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ y n es 0);

25



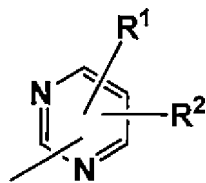
(en la fórmula,

R¹ es el $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$ mencionado anteriormente,

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃,

Rf es un grupo hidroxialquilo C₁₋₆ y n es 0);

30



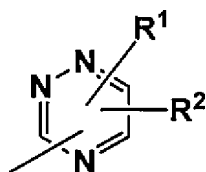
(en la fórmula,

R¹ es el $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$ mencionado anteriormente,

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃,

Rf es un grupo hidroxialquilo C₁₋₆ y n es 0);

35

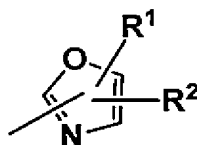


(en la fórmula,

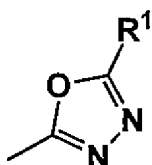
R¹ es el $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$ mencionado anteriormente,

40 R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃,

Rf es un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃ y n es 0);

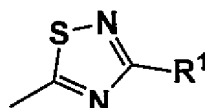


- 5 (en la fórmula,
 R¹ es un grupo cicloheteroalcanocarbonilo monocíclico de 3 a 7 miembros que está sustituido con el grupo hidroxialquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente,
 R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃); y,

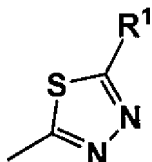


- 10 (en la fórmula,
 R¹ es un grupo cicloheteroalcanocarbonilo monocíclico de 3 a 7 miembros que está sustituido con el grupo hidroxialquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente).

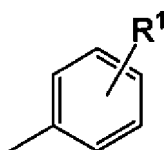
- 15 Con respecto a la fórmula general (I), a continuación se describe la combinación más preferida de R, R¹ y R²:



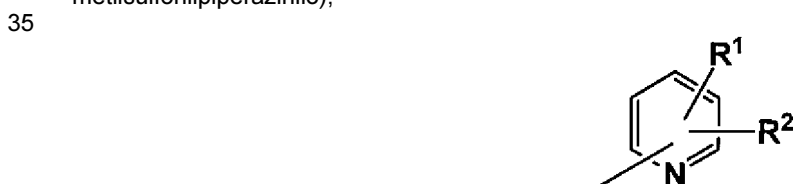
- 20 (en la fórmula, R¹ es un átomo de hidrógeno);



- 25 (en la fórmula,
 R¹ representa -(CH₂)_n-C(=O)-NHR_f,
 R_f representa un grupo metilo sustituido con R_{fa} o un grupo etilo sustituido con R_{fa},
 R_{fa} es un grupo metilpirazolilo o un grupo oxadiazolilo y n es 0);



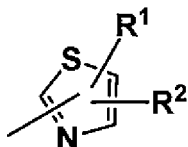
- 30 (en la fórmula,
 R¹ es un grupo fenilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxisopropilo, un grupo metoxi, un grupo isopropoxi, un grupo etoxi sustituido con un grupo metilpirazolilo o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo);



- 40 (en la fórmula,
 R¹ es un grupo hidroxisopropilo, un grupo hidroxiciclopropilo, un grupo hidroxiciclobutilo, un grupo isopropoxi, un grupo etoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo, un grupo ciclopropilaminosulfonilo, un grupo 2,2,2-

trifluoroetoxicarbonilamino, un grupo 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,
 R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, R_f representa un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo metilo sustituido con R_{fa} o un grupo etilo sustituido con R_{fa} ;
 R_{fa} es un grupo trifluorometiltiazolilo, un grupo oxadiazolilo o un grupo trifluorometiloxadiazolilo y n es 0 o 1);

5



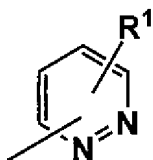
(en la fórmula,

R^1 es un grupo hidroxí-isopropilo, un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,

10 R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometilo,

R_f es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo etilo sustituido con R_{fa} ,

R_{fa} es un grupo oxadiazolilo y n es 0);



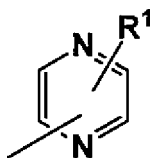
15

(en la fórmula,

R^1 es un grupo hidroxí-isopropilo o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,

R_f es un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo hidroxí-2-metilpropilo, un grupo hidroxíciclohexilo o un grupo hidroxíciclopropilmetilo y n es 0);

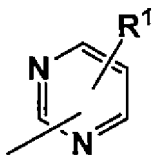
20



(en la fórmula,

R^1 es $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,

25 R_f es un grupo hidroxí-2-metilpropilo y n es 0);



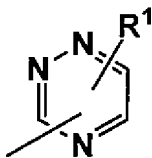
30

(en la fórmula,

R^1 es $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,

R_f es un grupo hidroxí-2-metilpropilo y n es 0);

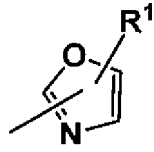
35



(en la fórmula,

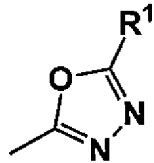
R^1 es $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,

40 R_f es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo y n es 0);



(en la fórmula,
R¹ es un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxi-isopropilo); o

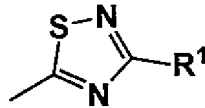
5



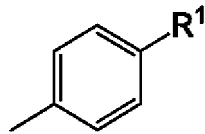
(en la fórmula,
R¹ es un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxi-isopropilo).

10

Con respecto a la fórmula general (I), a continuación se describe la combinación aún más preferida de R, R¹ y R²:

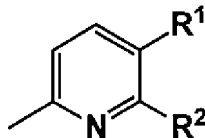


15 (en la fórmula, R¹ es un átomo de hidrógeno);



20

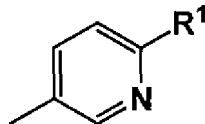
(en la fórmula, R¹ es un grupo isopropoxi o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo);



25

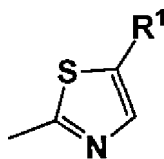
(en la fórmula,
R¹ es el grupo hidroxi-isopropilo mencionado anteriormente, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo o -(CH₂)_n-C(=O)-NHR_f,
R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,
R_f es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo metilo sustituido con un grupo trifluorometiltiazolilo, un grupo etilo sustituido con un grupo oxadiazolilo o un grupo etilo sustituido con un grupo trifluorometiloxadiazolilo y n es 0);

30

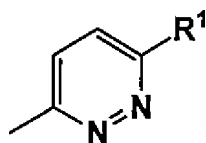


(en la fórmula, R¹ es un grupo isopropoxi o un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo);

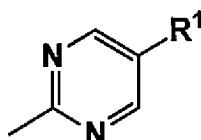
35



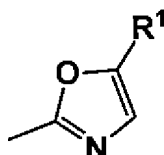
(en la fórmula, R¹ es un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo);



- (en la fórmula,
 R¹ es el grupo hidroxí-isopropilo mencionado anteriormente o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,
 5 R_f es el grupo hidroxí-2-metilpropilo mencionado anteriormente y
 n es 0);

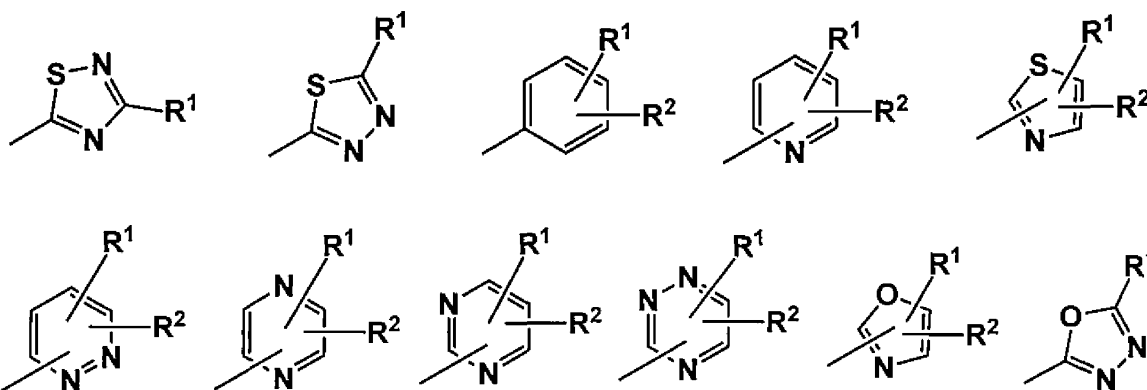


- 10 (en la fórmula,
 R¹ es $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,
 R_f es un grupo hidroxí-2-metilpropilo y
 n es 0); o



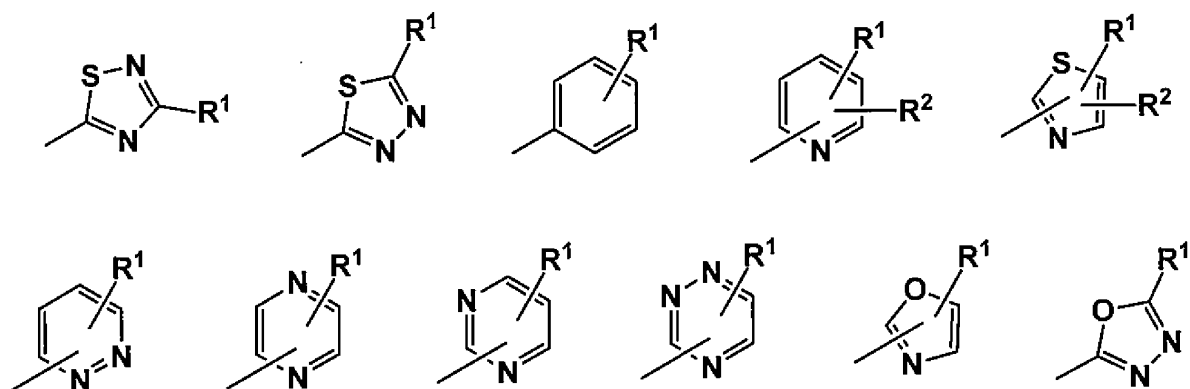
- 15 (en la fórmula, R¹ es un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxí-isopropilo).

- 20 De acuerdo con una realización preferida, en la fórmula general (I),
 X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo trifluorometilo;
 R es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos siguientes;



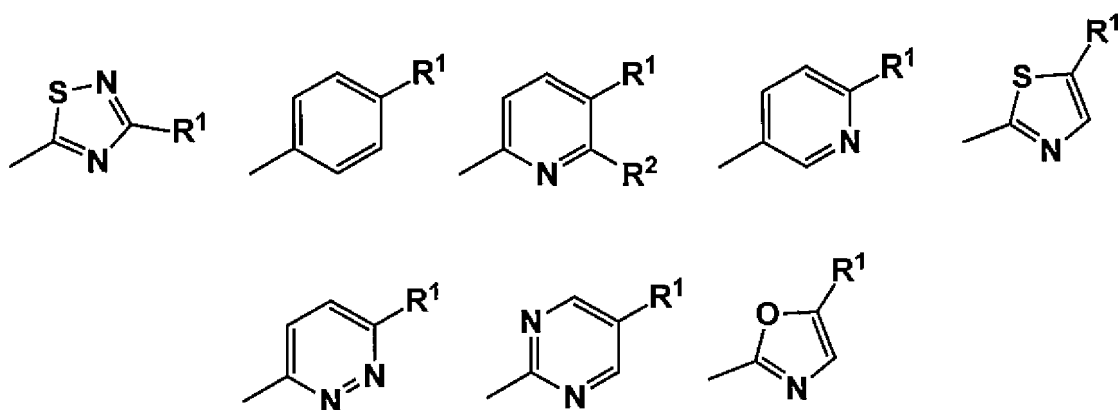
- 25 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo hidroxí-alquilo C₁₋₄, un grupo hidroxí-cicloalquilo C₃₋₅, un
 grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con Ra, un grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₅, un grupo
 30 heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 7 miembros, un grupo fluoro-alcoxicarbonilamino C₁₋₃, un grupo fluoro-
 alquilcarbonilamino C₁₋₃, un grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 6 miembros sustituido con un grupo
 hidroxí-alquilo C₁₋₄ o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$;
 R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;
 Ra es un grupo alquilpirazolilo C₁₋₄, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo o un grupo alquilsulfonilpiperazinilo C₁₋₄;
 35 R_f es un grupo fluoro-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxí-alquilo C₁₋₄, un grupo hidroxí-cicloalquilo C₃₋₅, un grupo hidroxí-
 cicloalquil C₃₋₅-alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con R_{fa}; R_{fa} es un grupo alquilpirazolilo C₁₋₄, un grupo
 fluoro-alquiltiazolilo C₁₋₃, un grupo oxadiazolilo o un grupo fluoro-alquioxadiazolilo C₁₋₃; y
 n es 0 o 1.

- 40 De acuerdo con una realización más preferida, en la fórmula general (I),
 X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo trifluorometilo;
 R es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos siguientes;



- 5 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxisopropilo, un grupo hidroxiciclopropilo, un grupo hidroxiciclobutilo, un grupo metoxi, un grupo isopropoxi, un grupo etoxi sustituido con un grupo metilpirazolilo, un grupo etoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo, un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo, un grupo ciclopropilaminosulfonilo, un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilamino, un grupo 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino, un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxisopropilo o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$;
- 10 R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;
- 15 R_f es un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo hidroxisopropilo, un grupo hidroxiciclohexilo, un grupo hidroxiciclopropilmetilo, un grupo metilo sustituido con un grupo trifluorometiltiazolilo, un grupo etilo sustituido con un grupo metiltiazolilo, un grupo etilo sustituido con un grupo oxadiazolilo o un grupo etilo sustituido con un grupo trifluorometilo; y n es 0 o 1.

- De acuerdo con una realización aún más preferida, en la fórmula general (I),
- 20 X es un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;
- R es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos siguientes;



- 25 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxisopropilo, un grupo isopropoxi, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo, un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo, un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo, un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxisopropilo o $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$;
- 30 R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- R_f es un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo hidroxisopropilo, un grupo metilo sustituido con un grupo trifluorometiltiazolilo, un grupo etilo sustituido con un grupo oxadiazolilo o un grupo etilo sustituido con un grupo trifluorometiloxadiazolilo; y n es 0.

- 35 Ejemplos específicos del compuesto de tetrahidropiridopirimidina que se prefieren en la presente invención incluyen los compuestos descritos en los siguientes puntos (1) a (19).

- (1) 4-(4-((1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 1)
- 40 (2) 4-(4-((4-isopropoxifenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 2)
- (3) 4-(4-((6-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 5)

(4) 2-cloro-4-(4-((6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridazin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo (Ejemplo 6)

(5) 4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 7)

(6) 2-cloro-4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo (Ejemplo 9)

(7) 4-(4-((6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridazin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 10)

(8) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida (Ejemplo 11)

(9) 4-(4-((6-isopropoxipiridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 13)

(10) 4-(4-((6-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 16)

(11) 4-(4-((5-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 17)

(12) 4-(4-((4-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 18)

(13) 4-(4-((5-((1,4-oxazepan-4-il)sulfonil)tiazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 20)

(14) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 32)

(15) 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirimidin-5-carboxamida (Ejemplo 34)

(16) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-((4-(trifluorometil)tiazol-2-il)metil)nicotinamida (Ejemplo 36)

(17) (R)-N-(1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida (Ejemplo 38)

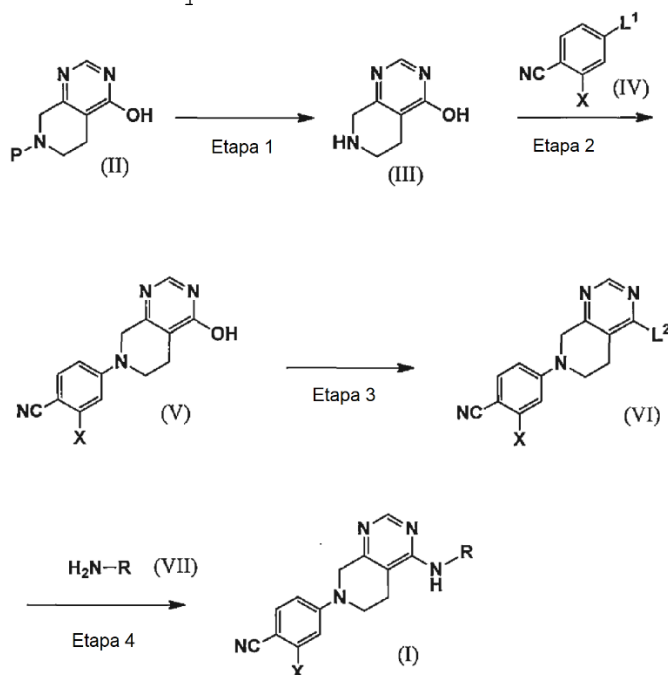
(18) (R)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(1-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)nicotinamida (Ejemplo 40)

(19) 4-(4-((5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-carbonil)oxazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 42)

35 Puede producirse el compuesto de tetrahidropiridopirimidina de la presente invención o una sal del mismo por diversos métodos. Puede producirse el compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con un método conocido habitualmente. Puede producirse el compuesto representado por la fórmula general (I) por los esquemas de reacción del 1 al 6 siguientes, por ejemplo. En los esquemas de reacción del 1 al 6, X, R, R¹, R², R^f y Ra son como se han definido anteriormente.

40

Esquema de reacción 1



El presente esquema de reacción es un esquema de reacción para sintetizar la fórmula general (I) a partir de la fórmula (II).

(Etapa 1)

5 Esta etapa es una reacción de desprotección del grupo protector grupo protector P del compuesto de fórmula (II) mostrado en el esquema de reacción 1 anterior. Como método de desprotección, este puede realizarse por un método conocido habitualmente, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981) o un método similar a él. Ejemplos del grupo protector incluyen un grupo Boc, un grupo benciloxycarbonilo y un grupo bencilo. Cuando se usa un grupo bencilo como grupo protector, ejemplos del catalizador para la hidrogenólisis incluyen hidróxido de paladio, paladio/carbono, platino, níquel Raney, óxido de platino y óxido de rodio y aluminio. Preferentemente, es paladio/carbono. La cantidad de reactivo usada es, con respecto a 1 equiv. del compuesto de fórmula (II), de 0,001 a 10 equiv. y preferentemente de 0,05 a 2 equiv. La temperatura de la reacción de desprotección es de 0 a 100 °C, y preferentemente de 40 a 80 °C. El compuesto de la fórmula (III) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía o puede someterse a la etapa siguiente sin ninguna separación ni purificación.

(Etapa 2)

20 Esta etapa es una etapa para producir el compuesto representado por la fórmula (V) de acuerdo con una reacción de sustitución nucleofílica entre la amina representada por la fórmula (III) y el anillo aromático sustituido con el grupo saliente L¹ representado por la fórmula (IV). Ejemplos del grupo saliente L¹ incluyen, además de un átomo de halógeno tal como flúor y cloro, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometilsulfonilo. El disolvente usado en esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no cause ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen tolueno, acetonitrilo, benceno, dioxano, THF, DMSO, DMF, piridina y un disolvente mezclado de los mismos. Preferentemente es DMSO. El equivalente del anillo aromático representado por la fórmula (IV), que se usa en esta reacción, es de 0,1 mol a exceso y preferentemente de 0,5 a 3 mol con respecto a 1 mol de la amina representada por la fórmula (III). Para la reacción, puede usarse o no una base. Cuando se usa una base, ejemplos de la base incluyen piridina, DBU, carbonato de potasio, carbonato de cesio y una amina terciaria. Preferentemente, esta es trietilamina. La temperatura de la reacción de sustitución nucleofílica es de 0 a 200 °C y preferentemente de 0 a 50 °C. El compuesto de fórmula (V) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía o puede someterse a la etapa siguiente sin ninguna separación ni purificación.

(Etapa 3)

40 Esta etapa es una etapa para convertir el grupo hidroxilo libre del compuesto de fórmula (V) en un grupo saliente L². Ejemplos del grupo saliente L² incluyen los mismos grupos que en L¹ y preferentemente es un átomo de halógeno. La reacción de conversión se lleva a cabo sin disolvente o en presencia de un disolvente. Los ejemplos del disolvente que puede usarse en esta etapa no están particularmente limitados, siempre que no causen ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen DMF, NMP, DMA, tolueno, dicloroetano y acetonitrilo. Ejemplos de la base usada en la reacción incluyen trietilamina, diisopropilamina, N,N-dimetilanilina e hidrogenocarbonato sódico. La cantidad del agente de halogenación usado en la reacción (por ejemplo, oxiclورو de fósforo, pentacloruro de fósforo y tribromuro de fósforo) es, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (V), de 0,5 a 20 mol y preferentemente de 5 a 15 mol. El tiempo de la reacción de conversión es de 0,1 a 48 horas y preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 a 200 °C y preferentemente de 50 a 120 °C. El compuesto de fórmula (VI) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía o puede someterse a la etapa siguiente sin ninguna separación ni purificación.

(Etapa 4)

55 Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto de fórmula general (I) uniendo el compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de fórmula (VII). La reacción de esta etapa se realiza usando un catalizador metálico y un ligando de fosfina en un disolvente adecuado, en presencia de diversas bases. Como el catalizador metálico, puede usarse un complejo metálico que tiene diversos ligandos y ejemplos del mismo incluyen tetraquitrifenilfosfina paladio (0), clorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tris (dibencilidenacetona)dipaladio (0) y acetato de paladio (II). Ejemplos del ligando de fosfina incluyen dppf, Xantphos y XPhos. Ejemplos de la base usada en la reacción de esta etapa incluyen carbonato de potasio, carbonato de cesio y *tert*-butóxido sódico. El disolvente que puede usarse en esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no causen ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen dioxano, acetato de etilo y tolueno. La cantidad del catalizador usado para la reacción es, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VI), de 0,005 a 10 mol y preferentemente de 0,01 a 1 mol. El tiempo de reacción es de 0,1 a 48 horas y preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 a 200 °C y preferentemente de 50 a 120 °C. El compuesto de fórmula (I) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse

por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía.

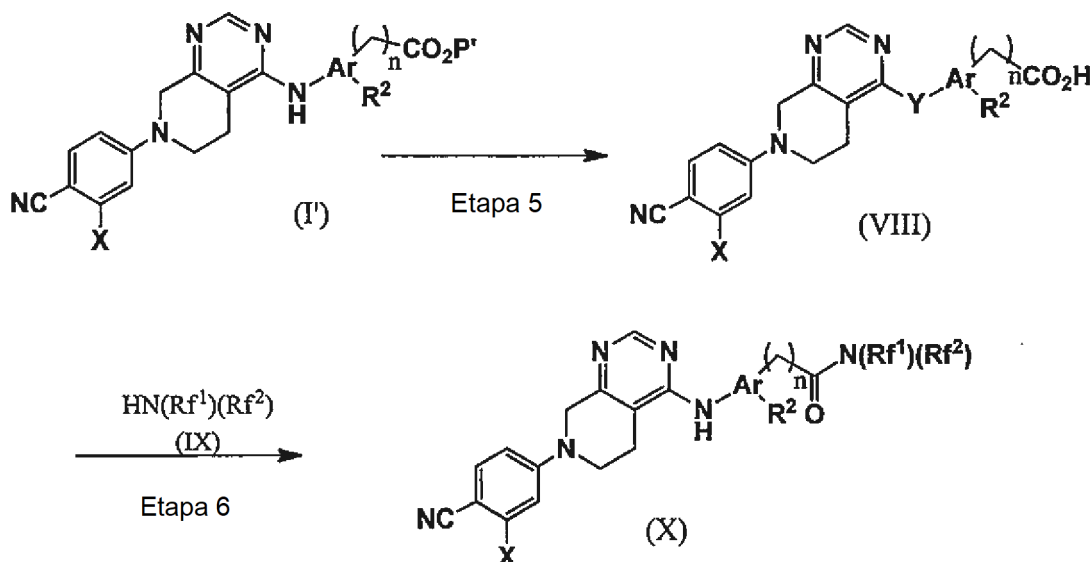
De acuerdo con otro método para esta etapa, puede obtenerse el compuesto representado por la fórmula general (I) usando solamente una base, sin usar el catalizador metálico ni el ligando de fosfina. Ejemplos de la base incluyen carbonato potásico. La cantidad de la base es, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VI), de 0,005 a 10 mol y preferentemente de 1,0 a 5,0 mol. El disolvente usado en la reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no cause ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen acetonitrilo y dioxano. El tiempo de reacción es de 0,1 a 48 horas y preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 a 200 °C y preferentemente de 50 a 120 °C. El compuesto de fórmula general (I) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía.

Como otro método para esta etapa, puede realizarse el enlace entre el compuesto de fórmula (VI) y el compuesto de fórmula (VII) con irradiación por microondas. En este caso, puede usarse la base mencionada anteriormente como una base de esta etapa; sin embargo, también es posible no usar una base. El disolvente usado en la reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no cause ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen acetonitrilo. El tiempo de reacción es de 0,01 a 10 horas y preferentemente de 0,1 a 1 hora. La temperatura de reacción es de 0 a 200 °C y preferentemente de 100 a 200 °C. El compuesto de fórmula general (I) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía.

Como otro método para esta etapa, puede realizarse el enlace entre el compuesto de fórmula (VI) y el compuesto de fórmula (VII) usando un ácido en lugar de usando el catalizador metálico y el ligando de fosfina. El equivalente del compuesto de fórmula (VII) es, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VI), de 0,1 mol a exceso y preferentemente de 1 a 10 mol. Ejemplos del ácido que se usa incluyen ácido paratoluenosulfónico, ácido canforsulfónico y ácido clorhídrico. La cantidad de ácido es, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VI), de 0,005 mol a exceso y preferentemente de 0,1 a 10 mol. El disolvente usado en la reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no cause ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen *tert*-butanol, 2-propanol, THF y dioxano. El tiempo de reacción es de 0,1 a 48 horas y preferentemente de 0,1 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 a 200 °C y preferentemente de 50 a 180 °C. El compuesto de fórmula general (I) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía.

35

Esquema de reacción 2



Puede aplicarse el presente esquema de reacción cuando R¹ sustituido en R de fórmula general (I) es -(CH₂)_n-C(=O)-NHR^f o un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros que contiene nitrógeno sustituido con un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₆.

(Etapa 5)

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto representado por la fórmula (VIII) a través de la hidrólisis de un grupo éster del compuesto representado por la fórmula (I') mediante un método conocido habitualmente. En la

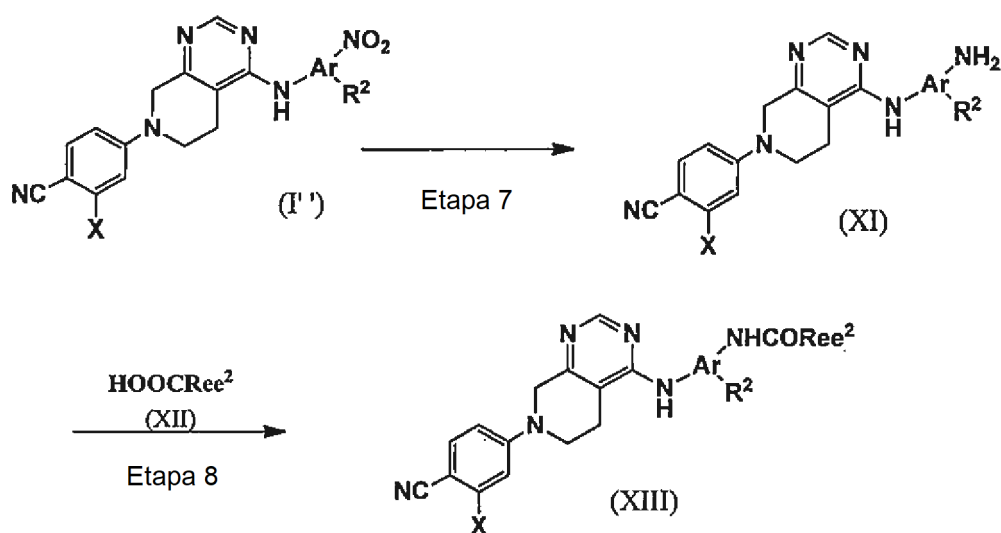
fórmula (I'), Ar es un grupo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, n es un número entero de 0 a 3 y R² es como se ha definido anteriormente. Puede producirse el compuesto de fórmula (I') de acuerdo con el proceso del esquema de reacción 1 mencionado anteriormente. Como para el método de desprotección del grupo protector P', este puede realizarse por un método conocido habitualmente, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981) o un método similar a él. Ejemplos del grupo protector P' incluyen un grupo metilo y un grupo etilo. En este caso, se prefiere la desprotección en condiciones básicas y ejemplos de la base incluyen una base inorgánica tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico. La cantidad de base usada es, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (I'), de 1 a 100 mol. El disolvente usado en la reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no cause ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen agua, metanol, etanol, éter dietílico y THF. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas y preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de la reacción es de 0 a 120 °C y preferentemente de 0 a 90 °C. El compuesto de fórmula (VIII) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, secado a presión reducida, cristalización, reprecipitación, extracción con disolvente y cromatografía o puede someterse a la etapa siguiente sin ninguna separación ni purificación.

(Etapa 6)

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto representado por la fórmula general (X) mediante condensación entre el compuesto representado por la fórmula (VIII) y la amina representada por la fórmula (IX). El grupo representado por -N(R¹)(R²) en la fórmula (IX) es -NHR^f o un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros que contiene nitrógeno sustituido con un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₆. El disolvente usado en la reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no cause ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen DMF, tolueno, diclorometano, acetonitrilo, THF y DMSO. Preferentemente es DMF o metanol. Ejemplos del agente de condensación incluyen DCC, WSC/l-hidroxibenzotriazol (en lo sucesivo en el presente documento, HOBt), DMT-MM y HATU. Preferentemente es WSC/HOBt, DMT-MM o HATU. El número de los equivalentes del agente de condensación es, con respecto a 1 equiv. del compuesto de fórmula (VIII), de 0,2 a 5,0 equiv. y preferentemente de 1,0 a 1,5 equiv. Además, puede usarse una base tal como DIPEA, si es necesario. La temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C y preferentemente de 10 a 40 °C. El tiempo de la reacción es de 0,1 a 24 horas y preferentemente de 0,5 a 16 horas. El compuesto de fórmula (X) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, secado a presión reducida, cristalización, reprecipitación, extracción con disolvente y cromatografía.

Esquema de reacción 3

35



Puede aplicarse el presente esquema de reacción cuando R¹ sustituido en R de la fórmula general (I) es un grupo halógeno-alquilcarbonilamino C₁₋₃.

(Etapa 7)

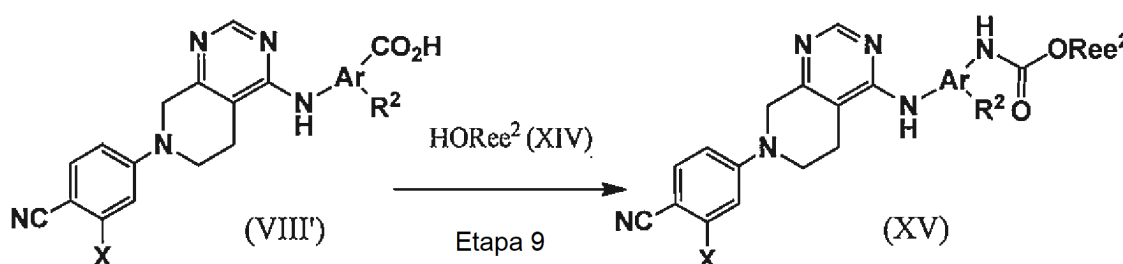
Esta etapa es una reacción para obtener el compuesto representado por la fórmula (XI) mediante una reducción de contacto normalmente conocida del grupo nitro del compuesto representado por la fórmula (I'). Puede producirse el compuesto de fórmula (I') de acuerdo con el proceso del esquema de reacción 1 mencionado anteriormente. El

disolvente usado en la reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no cause ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol *terc*-butílico, dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, diisopropil éter, éter dietílico, THF, dioxano, acetato de etilo y acetato de butilo. Preferentemente es metanol o etanol. Ejemplos del catalizador usado en esta etapa incluyen paladio/carbono, hidróxido de paladio/carbono, platino, níquel Raney, óxido de platino y óxido de rodio y aluminio. Preferentemente, es paladio/carbono. El número de los equivalentes del catalizador es, con respecto a 1 equiv. del compuesto de fórmula (I''), de 0,001 a 10 equiv. y preferentemente de 0,01 a 5,0 equiv. La temperatura de la reacción de reducción es de 0 a 100 °C y preferentemente de 20 a 60 °C. El tiempo de la reacción es de 0,1 a 72 horas y preferentemente de 6 a 72 horas. El compuesto de fórmula (XI) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía o puede someterse a la etapa siguiente sin ninguna separación ni purificación.

(Etapa 8)

Esta etapa es una amidación entre el compuesto representado por la fórmula general (XI) y el ácido carboxílico representado por la fórmula (XII). Ree^2 es un grupo halógeno-alquilo C_{1-3} . El disolvente usado en la reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no cause ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen DMF, tolueno, diclorometano, acetonitrilo, THF y DMSO. Preferentemente es DMF o metanol. Ejemplos del agente de condensación usado para esta etapa incluyen DCC, WSC/HOBt, DMT-MM y HATU. Preferentemente es WSC/HOBt, DMT-MM o HATU. El número de los equivalentes del agente de condensación es, con respecto a 1 equiv. del compuesto de fórmula (XI), de 0,2 a 5,0 equiv. y preferentemente de 1,0 a 1,5 equiv. Además, puede usarse una base tal como DIPEA, si es necesario. La temperatura de la reacción de amidación es de 0 a 100 °C y preferentemente de 10 a 40 °C. El tiempo para la reacción es de 0,1 a 24 horas y preferentemente de 0,5 a 16 horas. El compuesto de fórmula (XIII) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía.

Esquema de reacción 4

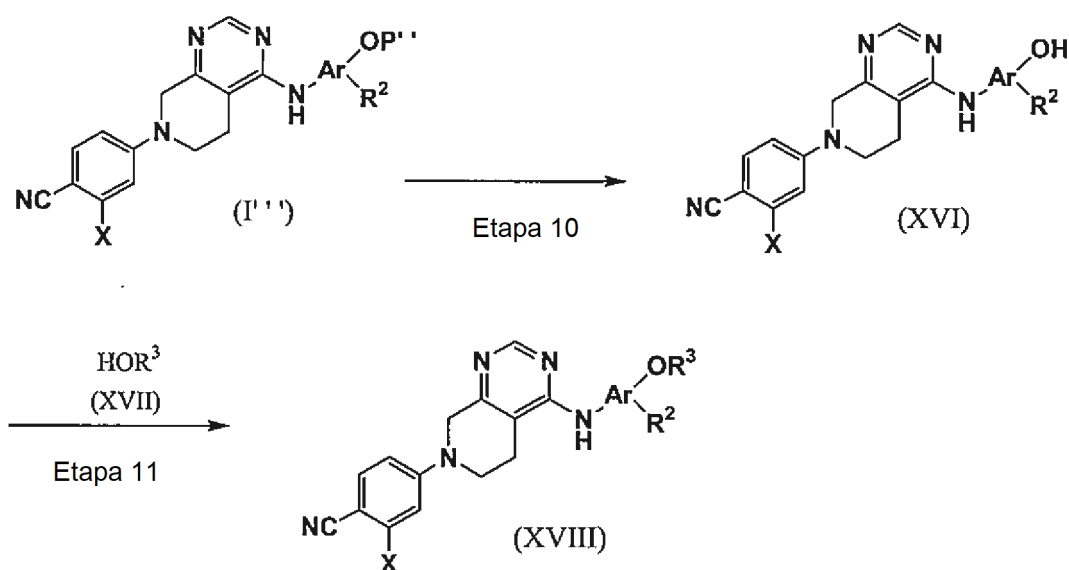


Puede aplicarse el presente esquema de reacción cuando R^1 sustituido en R de la fórmula general (I) es un grupo halógeno-alcoxicarbonilamino C_{1-3} . Ree^2 tiene el mismo significado que el Ree^2 mencionado anteriormente.

(Etapa 9)

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto representado por la fórmula (XV) a partir del compuesto representado por la fórmula (VIII'). Esta etapa es una reacción de transición de Curtius entre el compuesto representado por la fórmula (VIII') y un alcohol representado por la fórmula (XIV). Ejemplos de la base usada en esta etapa incluyen trietilamina y N,N-diisopropilamina. La cantidad de base usada es, con respecto a 1 equiv. del compuesto de fórmula (VIII'), de 1 a 10 equiv., por ejemplo. Ejemplos de un reactivo de azidación incluyen azida sódica y DPPA. La cantidad del reactivo de azidación usada es, con respecto a 1 equiv. del compuesto de fórmula (VIII'), de 1 a 5 equiv. La cantidad del alcohol representado por la fórmula (XIV) usada es, con respecto a 1 equiv. del compuesto de fórmula (VIII'), generalmente de 1 a 10 equiv. y preferentemente de 2 a 5 equiv. Ejemplos del disolvente usado en esta etapa incluyen diclorometano, cloroformo, THF, tolueno y dioxano. La temperatura de la reacción es de 0 °C a 200 °C. El tiempo de la reacción es de 0 a 24 horas. Si es necesario, la reacción puede realizarse en condiciones de irradiación por microondas. El compuesto de fórmula (XV) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía.

Esquema de reacción 5



El presente esquema de reacción puede aplicarse cuando R¹ sustituido en R de la fórmula general (I) es un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Ra. -OR³ indica un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con Ra.

5

(Etapa 10)

Esta etapa es una reacción de desprotección del grupo protector P'' de la fórmula (I''). Puede producirse el compuesto de fórmula (I''') de acuerdo con el proceso del esquema de reacción 1 mencionado anteriormente. Como método de desprotección, este puede realizarse por un método conocido habitualmente, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981) o un método similar a él. Ejemplos del grupo protector P'' incluyen un grupo benciloximetilo (BOM), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo *tert*-butilo y un grupo bencilo. Cuando se usa un grupo bencilo como un grupo protector P'', ejemplos del catalizador para la hidrogenólisis incluyen hidróxido de paladio, paladio/carbono, platino, níquel Raney, óxido de platino y óxido de rodio y aluminio. Preferentemente, es paladio/carbono. El disolvente usado en la reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no cause ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol *tert*-butílico, dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, diisopropil éter, éter dietílico, THF, dioxano, acetato de etilo y acetato de butilo. Preferentemente es metanol o etanol. La cantidad de catalizador usada es, con respecto a 1 equiv. del compuesto de fórmula (I''), de 0,001 a 10 equiv. y preferentemente de 0,05 a 2 equiv. La temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C y preferentemente de 40 a 80 °C. El compuesto de fórmula (XVI) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio de conocido separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, cristalización y cromatografía o puede someterse a la etapa siguiente sin ninguna separación ni purificación.

25 (Etapa 11)

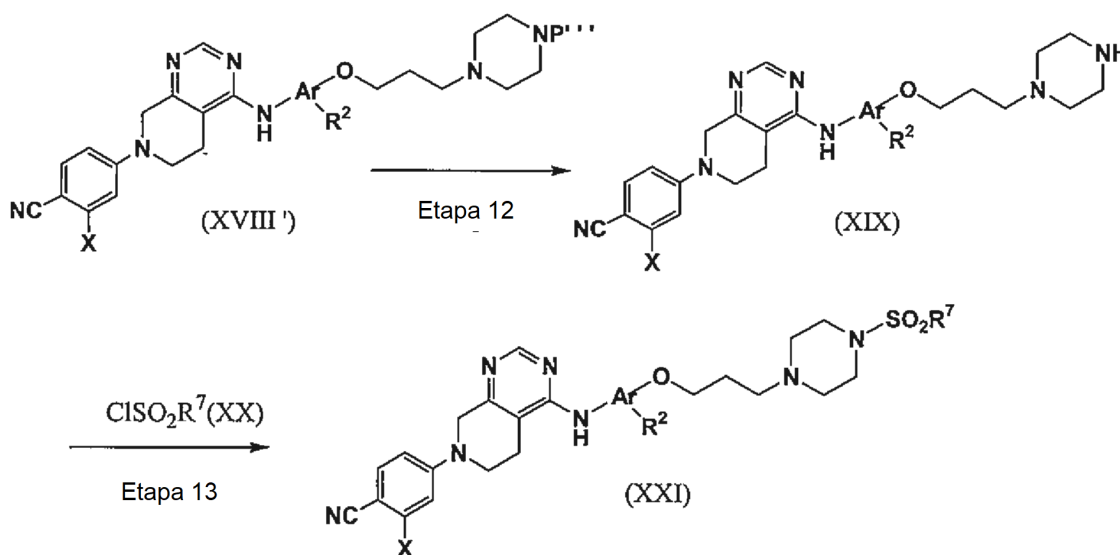
Esta etapa se refiere a un método para producir el compuesto de fórmula (XVIII) a partir del compuesto de fórmula (XVI). Puede realizarse esta etapa por un método conocido, es decir, la llamada reacción de Mitsunobu (Synthesis, 1981, 1-28). La cantidad del compuesto representado por la fórmula (XVII) que se usa en esta etapa es, con respecto a 1 equiv. del compuesto de fórmula (XVI), de 0,5 a 5 equiv. y preferentemente de 1 a 3 equiv. Ejemplos del compuesto azo usado en esta reacción incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo y 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida). La cantidad de compuesto azo usada es, con respecto a 1 equiv. del compuesto de fórmula (XVI), de 1 a 5 equiv. y preferentemente de 1,1 a 3 equiv. Ejemplos del compuesto de fosfina usado incluyen trifenilfosfina y tributilfosfina. La cantidad de compuesto de fosfina usada es, con respecto a 1 equiv. del compuesto de fórmula (XVI), de 1 a 5 equiv. y preferentemente de 1,1 a 3 equiv. El disolvente que puede usarse en esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no causen ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen THF, dioxano, éter dietílico, cloroformo, diclorometano, tolueno, DMF y dimetilsulfóxido. Esos disolventes pueden usarse como una mezcla en la que se mezclan en una proporción apropiada. La temperatura de reacción está entre temperatura ambiente y temperatura de flujo. El tiempo de la reacción es de 1 a 4 horas. El compuesto de fórmula (XVIII) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía.

Además, puede realizarse la reacción de esta etapa usando un reactivo tal como (cianometileno)trimetilfosfrano y (cianometileno)tributylfosfrano (reactivo de Tsunoda). La cantidad de reactivo usada es, con respecto a 1 equiv. del

45

compuesto de fórmula (XVI), de 1 a 5 equiv. y preferentemente de 1,1 a 3 equiv. Ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen el disolvente mencionado anteriormente para esta etapa. La temperatura de reacción está entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. El tiempo de la reacción es de 1 a 48 horas. El compuesto de fórmula (XVIII) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización y cromatografía.

Esquema de reacción 6



El presente esquema de reacción puede aplicarse cuando R^1 sustituido en R de la fórmula general (I) es un grupo alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con Ra donde Ra es un grupo alquilsulfonilpiperazinilo C_{1-6} . En el presente documento, se ejemplifica un grupo n-propilo como un grupo alcoxi C_{1-6} . R^7 es un grupo alquilo C_{1-6} .

(Etapa 12)

Esta etapa es una reacción de desprotección del grupo protector P''' del compuesto de fórmula (XVIII'). Como método de desprotección, este puede realizarse por un método conocido habitualmente, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981) o un método similar a él. Ejemplos del grupo protector P''' incluyen un grupo *tert*-butoxicarbonilo, un grupo *p*-metoxicarbobenzoxi y un grupo tritilo. Preferentemente es un grupo *tert*-butoxicarbonilo.

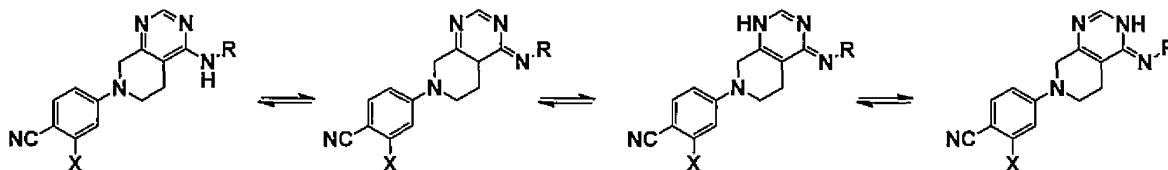
Cuando el grupo protector P''' es un grupo *tert*-butoxicarbonilo, puede conseguirse la desprotección usando un ácido. El disolvente usado en la reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no cause ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen cloroformo, diclorometano, dioxano, THF, acetato de etilo, metanol y agua. Además, ejemplos del ácido usado en esta etapa incluyen un ácido mineral tal como ácido clorhídrico y un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético y ácido paratoluenosulfónico. La temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 60 °C. El tiempo de la reacción es de 1 a 48 horas, preferentemente de 1 a 6 horas. El compuesto de fórmula (XIX) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización y cromatografía o puede someterse a la etapa siguiente sin ninguna separación ni purificación.

(Etapa 13)

Esta etapa se refiere a un método para producir el compuesto representado por la fórmula (XXI) usando el compuesto representado por la fórmula (XIX). Puede realizarse la reacción de esta etapa usando cloruro de sulfonilo representado por la fórmula (XX) en un disolvente aprótico en presencia de una base. La cantidad del compuesto representado por la fórmula (XX) usada es, con respecto a 1 equiv. del compuesto de la fórmula (XIX), de 0,5 a 5 equiv. y preferentemente de 1 a 3 equiv. Ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropilamina, piridina, DMAP y DBU. Se prefiere trietilamina. El disolvente que puede usarse en esta etapa no está particularmente limitado, siempre que no causen ningún problema en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen THF, dioxano, éter dietílico, cloroformo, diclorometano, tolueno y DMF. Se prefiere diclorometano. La temperatura de la reacción es de 0 a 100 °C y preferentemente de 0 a 50 °C. El tiempo de la reacción es de 0,5 a 48 horas y preferentemente de 1 a 6 horas. El compuesto de fórmula (XXI) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio

conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización y cromatografía.

- 5 El compuesto de tetrahidropiridopirimidina representado por la fórmula general (I) (en lo sucesivo en el presente documento puede denominarse el "compuesto de fórmula (I) de la presente invención"), que se obtiene mediante el proceso descrito con anterioridad, puede tener un isómero óptico o un isómero geométrico, dependiendo del tipo de grupo sustituyente y cualquiera de ellos está incluido también en el compuesto de fórmula (I) de la presente invención. Los isómeros pueden someterse a resolución o usarse como una mezcla de isómeros en sí mismos. Además, los tautómeros mostrados a continuación están presentes en el compuesto de tetrahidropiridopirimidina representado por la fórmula general (I) y cualquiera de esos tautómeros también está incluido en el compuesto de fórmula (I) de la presente invención.



- 15 Además, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención también abarca un solvato representado por un hidrato, un polimorfo no cristalino (amorfo) o cristalino.

20 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede formar una sal de acuerdo con un método comúnmente conocido. Como el tipo de sal del compuesto de fórmula (I) de la presente invención, es posible cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente.

25 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una de sus sales puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, filtración, recristalización o diversas cromatografías.

30 Cuando el compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa como un agente farmacéutico, pueden adoptarse distintas formas de administración, dependiendo del propósito de prevención o tratamiento. Ejemplos de la forma de administración incluyen formas de administración oral y parenteral, por ejemplo, un preparado oral, una inyección, un supositorio, una preparación externa y un parche. Preferentemente, se usa un preparado oral. Puede prepararse cada una de las formas de administración mediante un método de formulación que es generalmente conocido por un experto en el técnica.

35 El agente farmacéutico puede ser una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como el vehículo farmacéuticamente aceptable, se usan diversas sustancias transportadoras orgánicas o inorgánicas que son normalmente usadas como material para formulación, y para una formulación sólida, por ejemplo, puede mencionarse un vehículo, un agente lubricante, un agente aglutinante y un agente disgregante, y para una formulación líquida, puede mencionarse un disolvente, un adyuvante de disolución, un agente de suspensión, un agente isotónico, un agente tamponante, un agente estabilizante, un agente de control de pH, un tensoactivo, un agente humectante, un conservante y un agente para aliviar el dolor. Además, el agente farmacéutico puede contener aditivos de formulación tales como un conservante, un antioxidante, un agente colorante, un agente edulcorante y un agente saborizante, si es necesario.

45 El vehículo farmacéuticamente aceptable o los aditivos de formulación pueden ser los usados habitualmente en el campo pertinente. Ejemplos del vehículo incluyen lactosa, azúcar blanco, cloruro sódico, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina y ácido silícico; ejemplos del agente aglutinante incluyen agua, etanol, propanol, jarabe dulce, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil almidón, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato de calcio y polivinilpirrolidona; ejemplos del agente disgregante incluyen almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato de calcio, lauril sulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico y lactosa; ejemplos del agente lubricante incluyen talco purificado, sal de ácido esteárico, bórax y polietilenglicol; ejemplos del agente colorante incluyen óxido de titanio y óxido de hierro y ejemplos del agente saborizante incluyen azúcar blanco, piel de naranja, ácido cítrico y ácido tartárico.

55 Para producir una formulación sólida para administración oral, se agrega al compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un vehículo y, si es necesario, un agente aglutinante, un agente disgregante, un agente lubricante, un agente colorante, un agente saborizante o similares y se prepara en forma de un comprimido, un comprimido recubierto, un gránulo, un polvo o una cápsula, por ejemplo, de acuerdo con un método usado habitualmente.

Para producir una formulación líquida para administración oral, se agrega al compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un agente saborizante, un agente tamponante, un agente estabilizante, un corrector o similar y se prepara como una medicina líquida interna, un jarabe o un elixir, por ejemplo. En este caso, el agente saborizante puede ser el mismo que los descritos anteriormente; ejemplos del agente tamponante incluyen citrato sódico y ejemplos del agente estabilizante incluyen tragacanto, goma arábiga y gelatina.

Para producir una inyección, se añade el compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un agente de control de pH, un agente tamponante, un agente estabilizante, un agente isotónico, un anestésico local o similar y se prepara con una inyección intramuscular o intravenosa de acuerdo con un método usado habitualmente. En este caso, ejemplos del agente de control de pH y el agente tamponador incluyen citrato sódico, acetato sódico y fosfato sódico; ejemplos del agente estabilizante incluyen piro sulfito sódico, EDTA, ácido tioglicólico y ácido tioláctico; ejemplos del anestésico local incluyen clorhidrato de procaína y clorhidrato de lidocaína y ejemplos del agente isotónico incluyen cloruro sódico y glucosa.

Para producir un supositorio, se agrega al compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un vehículo conocido para la formulación, por ejemplo, polietilenglicol, lanolina, grasa de cacao y un triglicérido de ácido graso y, si es necesario, un tensioactivo tal como Tween (marca comercial) y se realiza la producción de acuerdo con un método conocido habitualmente.

Para producir una preparación externa tal como una pomada, una crema, un gel o una pasta, se agrega al compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, si es necesario, una base usada habitualmente, un agente estabilizante, un agente humectante o un conservante y la mezcla y la formulación se realizan de acuerdo con un método habitual. Ejemplos de la base incluyen parafina fluida, vaselina blanca, cera de abejas blanca, alcohol octil dodecílico y parafina. Ejemplos del conservante incluyen paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de etilo y paraoxibenzoato de propilo.

Para producir un parche, la pomada, crema, gel o pasta, por ejemplo, están recubiertos con un soporte común de acuerdo con un método habitual. Ejemplos del soporte incluyen una tela tejida o no tejida que consiste en algodón, fibra cortada o fibra química o una película o una lámina espumada de cloruro de vinilo blando, polietileno y poliuretano.

La cantidad del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que necesita que se mezcle en cada forma unitaria de administración descrita anteriormente varía en función del síntoma, del peso, de la edad o del sexo de un sujeto para su aplicación, o un tipo de formulación, por ejemplo. Sin embargo, en términos de la cantidad del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención, es preferible de 0,05 a 1000 mg para una preparación oral, de 0,01 a 500 mg para una inyección y de 1 a 1000 mg para un supositorio. Asimismo, la dosis diaria de la forma de administración anterior varía en función de la especie, del síntoma, del peso, de la edad o del sexo de un sujeto para su aplicación. Sin embargo, en términos de la cantidad del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención, es preferible de 0,05 a 5000 mg, y preferible de 0,1 a 1000 mg por día para un adulto, y preferentemente se administra una vez o en aproximadamente 2 a 4 dosis dividida por día. En relación con el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, cualquier tipo del compuesto o una sal se puede usar de manera individual o se pueden usar múltiples tipos en combinación.

Tal como se describe en el presente documento, la actividad antiandrógeno se refiere a una actividad de supresión de la actividad del andrógeno, y un compuesto, una composición o un agente farmacéutico que tiene la actividad antiandrógeno se denomina agente antiandrógeno. El compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo actúa como un antagonista para un receptor de andrógenos (RA) y suprime la respuesta del RA al andrógeno, presentando, por lo tanto, la actividad antiandrógeno. Asimismo, dado que el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo también tiene una actividad de reducción de la expresión del RA, puede presentar una actividad antiandrógeno basada en ella. Teniendo la actividad antiandrógeno, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente el efecto de supresión de la aparición o del progreso de diversos trastornos, una aparición de tumor, o el progreso o la recidiva de un tumor progresivo o recurrente.

Por tanto, de acuerdo con otra realización, mediante la presente invención se proporciona un agente antiandrógeno que contiene, como principio activo, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable. También se proporciona mediante la presente invención el uso del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un agente antiandrógeno. También se proporciona mediante la presente invención el uso del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un agente antiandrógeno. También se proporciona mediante la presente invención el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un agente antiandrógeno.

De acuerdo con otra realización, mediante la presente invención se proporciona un agente farmacéutico que contiene, como principio activo, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable. También se proporciona mediante la presente invención el uso del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un agente farmacéutico.

5 También se proporciona mediante la presente invención el uso del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un agente farmacéutico. También se proporciona mediante la presente invención el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un agente farmacéutico.

10 De acuerdo con otra realización, se proporciona mediante la presente invención una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 De acuerdo con una realización preferida, el agente farmacéutico o la composición farmacéutica se usa como un agente antiandrógeno. Asimismo, de acuerdo con una realización preferida, el agente farmacéutico o la composición farmacéutica es un agente terapéutico para un trastorno relacionado con la activación del RA. Asimismo, de acuerdo con una realización preferida, el agente farmacéutico o la composición farmacéutica es un agente antitumoral.

20 Paralelamente, en la presente invención se desvela un método de supresión de la actividad de andrógenos que incluye la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. También se desvela mediante la presente invención un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con la activación del RA que incluye la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. También se desvela mediante la presente invención un método para el tratamiento de un tumor que incluye la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto.

25 En relación con un método para suprimir la actividad de los andrógenos, se desvela mediante la presente invención un método para tratar un trastorno relacionado con la activación del RA y un método para tratar el tumor, los ejemplos de sujeto incluyen un ser humano o un animal no humano que necesite el método. Los ejemplos de los animales no humanos incluyen primates tales como un mono y un chimpancé, y mamíferos tales como un ratón, una rata, un hámster, una cobaya, un perro, un gato, una vaca, un caballo, una oveja, una cabra y un cerdo; sin embargo, no se limita a los mismos.

30 Esta cantidad eficaz o régimen de administración del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada al sujeto anterior se puede determinar de manera adecuada mediante un experto en la materia en función, por ejemplo, de la especie, del síntoma, del peso, de la edad y del sexo, del sujeto. Por ejemplo, cuando el sujeto es un ser humano adulto, normalmente se administra de 0,05 a 5000 mg, y preferentemente de 0,1 a 1000 mg por día en términos de la cantidad del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención, y preferentemente se administra una vez o en aproximadamente 2 a 4 dosis divididas por día.

35 Los ejemplos del trastorno relacionado con la activación del RA incluyen el tumor, enfermedad metastásica ósea, hiperplasia prostática, acné común, seborrea, hipertrichosis, alopecia androgénica, pubertad precoz y síndrome virilizante. Los ejemplos de tumor incluyen cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de vejiga, 45 cáncer de útero, cáncer de páncreas y cáncer hepatocelular. Preferentemente es cáncer de próstata. Paralelamente, el tumor también incluye tumor resistente, recurrente o metastásico. Por tanto, los ejemplos específicos del cáncer de próstata incluyen, además del cáncer de próstata común, cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), cáncer de próstata resistente a la hormona (CPRH), cáncer de próstata PSA recurrente, cáncer de próstata resistente a taxano, y cáncer de próstata resistente a la radiación. Preferentemente es cáncer de próstata resistente a la castración.

50 Los ejemplos de un agente antiandrógeno convencional incluyen bicalutamida. Sin embargo, dado que tienen actividad agonista para el RA, el efecto no se mantiene durante un largo período de tiempo, y el cáncer recurrente se observa de 2 a 5 años después de la respuesta. Asimismo, en CPRC, se cree que la sobreexpresión de RA es una causa de recidiva. El compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo tiene una potente actividad antagonista para el RA pero no tiene actividad agonista para el mismo, y presenta una fuerte actividad antagonista del RA para células en las que el RA se sobreexpresa. Asimismo, teniendo la actividad de reducción de la expresión del RA además de la actividad antagonista para el RA, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo es eficaz para el cáncer que tiene RA sobreexpresado tal como CPRC.

60 Ejemplos

65 En lo sucesivo, en el presente documento, la presente invención se describe específicamente mediante los ejemplos y los ejemplos de ensayo. Sin embargo, se describen únicamente para ejemplificación y el alcance de la presente invención no se limita a ellos.

<Ejemplo de producción>

Para los ejemplos siguientes mostrados a continuación, diversos reactivos usados eran productos disponibles comercialmente, a menos que se describa específicamente de otro modo. Para la cromatografía en columna sobre gel de sílice, se usaron Purif-Pack (marca registrada) SI fabricado por MORITEX Corporation, columna de sílice preempaquetada KP-Sil (marca registrada) fabricada por Biotage o columna de sílice preempaquetada HP-Sil (marca registrada) fabricada por Biotage. Para la cromatografía básica en columna sobre gel de sílice, se usaron Purif-Pack (marca registrada) NH fabricada por MORITEX Corporation o columna preempaquetada KP-NH (marca registrada) fabricada por Biotage. Para la cromatografía básica en columna sobre gel de sílice, se usaron Purif-Pack (marca registrada) NH fabricada por MORITEX Corporation o columna preempaquetada KP-NH (marca registrada) fabricada por Biotage.

Se realizó cromatografía en columna de HPLC preparativa de fase inversa en las condiciones siguientes.

15 Columna: YMC-Actus Triart C18 fabricada por YMC, 30x50 mm, 5 μ m
 Detección de UV: 254 nm
 Caudal de la columna: 40 ml/min
 Fase móvil: agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)
 Volumen de inyección: 1,0 ml
 20 Gradiente agua/acetonitrilo 10 % \rightarrow 60 % (7 minutos)

Para la medición del espectro de la RMN ^1H , se usó un espectrómetro tipo AL400 (400 MHz; JEOL Ltd. (JEOL)), Mercury400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) o Inova400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) equipado con una sonda OMRMN (Protasis). Para obtener el espectro de la RMN ^1H , se realizó la medición usando TMS (tetrametilsilano) como patrón interno y el desplazamiento químico se representó en términos de valor de δ (ppm). Con respecto al desplazamiento químico, el número de protones, el patrón de absorción y la constante de acoplamiento (valor J) se describen entre paréntesis. Con respecto al patrón de absorción, se usan los símbolos siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, sept = septuplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, dc = doblete de cuadrupletes, m = multiplete, s a = singlete ancho.

30 Para el espectro de masas, se usó un espectrómetro de masas de baja resolución (LRMS) y la medición se realizó por el método de ionización por electronebulización (en lo sucesivo, ESI).

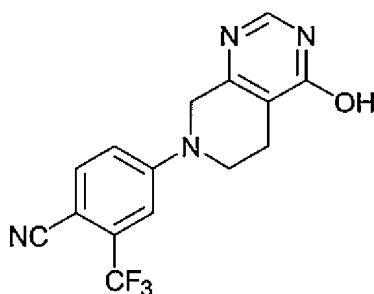
35 Con respecto a la fórmula estructural de los compuestos, se pueden usar los símbolos siguientes: Me = metilo, Et = etilo, tBu = *terc*-butilo, Ph = fenilo, Bn = bencilo, Ac = acetilo, Boc = *terc*-butoxi carbonilo, TFA = ácido trifluoroacético, MsOH = ácido metanosulfónico.

Con respecto al disolvente y el reactivo, se pueden usar las abreviaturas siguientes:

40 DMSO = dimetilsulfóxido;
 DMF = N,N-dimetilformamida;
 THF = tetrahidrofurano;
 dba = dibencilidenacetona;
 dppf = 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno;
 45 XantPhos = 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno;
 Boc₂O = dicarbonato de di-*terc*-butilo;
 DMAP = 4-dimetilaminopiridina;
 TFA = ácido trifluoroacético;
 DIPEA = diisopropil etilamina;
 50 DMT-MM = cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino;
 HATU = O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato;
 HOBt = 1-hidroxibenzotriazol;
 WSC = EDCI = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;
 DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno;
 55 NMP = N-metil-2-pirrolidona;
 DMA = dimetilacetamida;
 DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida;
 DPPA = difenilfosforil azida;
 LDA = diisopropilamida de litio.

60 (Ejemplo de referencia 1-1)

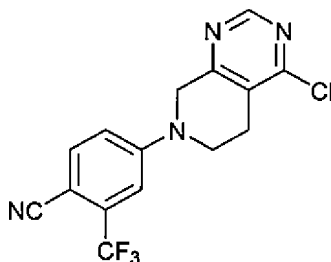
4-(4-hidroxi-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



- 5 7-benzil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol disponible comercialmente (12,6 g), se suspendieron paladio al 10 %/carbono (2 g), y formiato amónico (16,5 g) en metanol (200 ml), seguido de agitación durante una noche a 60 °C. La solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró y después se usó en la reacción siguiente sin ninguna purificación. Se suspendió con 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (10 g) en DMSO (150 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua (200 ml) y el sólido se separó por filtración. Se volvió a suspender y se lavó con 100 ml de acetato de etilo, seguido de secado por calentamiento para obtener el compuesto diana (7,1 g).
- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,35 (1H, s a), 8,09 (1H, S), 7,85 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,39 (1H, s), 7,32 (1H, d, J=8,0 Hz), 4,34 (2H, s), 3,71 (2H, t, J=4,0), 2,56 (2H, t, J=4,0 Hz); LRMS (ESI) m/z 321 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 1-2)

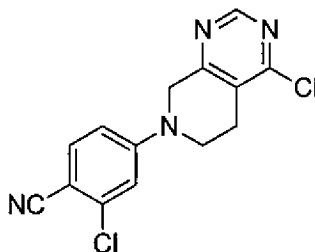
- 15 4-(4-cloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



- 20 El sólido (12,3 g) obtenido en el ejemplo de referencia 1-1 se suspendió en dicloroetano (60 ml) y se le añadió oxiclورو de fósforo (36 ml) y trietilamina (12 ml), seguido de agitación durante 30 minutos a 90 °C. A la solución de reacción se le añadió a agua (300 ml) y se extrajo con cloroformo (300 ml x tres veces) cuyo pH se había ajustado a 7 usando carbonato sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se concentró y se suspendió y se lavó con acetato de etilo para obtener 9,4 g (72 %) del compuesto diana.
- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,89 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,47 (1H, s), 7,40 (1H, d, J=8,0 Hz), 4,73 (2H, s), 3,90 (2H, t, J=4,0), 2,94 (2H, t, J=4,0 Hz); LRMS (ESI) m/z 339 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 1-3)

- 30 2-cloro-4-(4-cloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



- 35 Clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol disponible comercialmente (10,0 g), se añadieron 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (8,1 g), y trietilamina (22 ml) a DMSO (183 ml) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Después de añadir agua (400 ml), la solución de reacción se ajustó para tener un pH de 4 a 6 usando ácido clorhídrico conc. y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se suspendió y se lavó con acetato de etilo seguido de secado. Se usó en la siguiente reacción sin purificación. El sólido obtenido (6,4 g) se calentó a reflujo durante 10 minutos en oxiclورو de fósforo (15 ml). Después de concentrar a presión reducida, se le añadió agua (400 ml) y la capa acuosa se ajustó para tener un pH de 8 usando carbonato sódico. El sólido

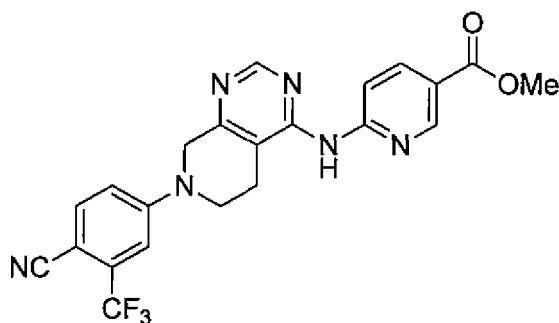
precipitado se recogió por filtración, seguido de secado. Se suspendió y se lavó con tolueno para obtener 5,8 g (rendimiento en dos etapas del 47 %) del compuesto diana.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,87 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 4,66 (2H, s), 3,83 (2H, t, J=5,8 Hz), 2,90 (2H, t, J=5,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 306 [M+H]⁺.

5

(Ejemplo de referencia 2-1)

6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinato de metilo



10

El compuesto (10,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2, 6-aminonicotinato de metilo (4,49 g), Pd(dba)₂ (1,70 g), dppf (1,64 g) y carbonato de cesio (24,1 g) se suspendieron en dioxano (120 ml) y se agitó durante una noche a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido obtenido por adición de agua se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 9,42 g (70 %) del compuesto diana.

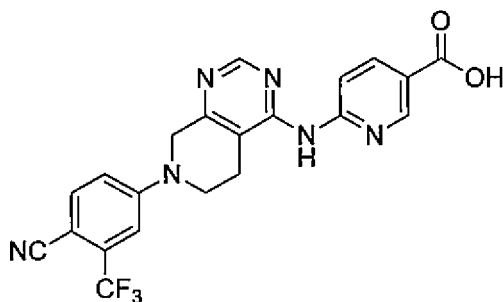
15

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,63 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,27-8,21 (2H, m), 7,85 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 4,57 (2H, s), 3,85- 3,80 (5H, m), 2,91 (2H, t, 5,2 Hz); LRMS (ESI) m/z 455 [M+H]⁺.

20

(Ejemplo de referencia 2-2)

Ácido 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotínico



25

El compuesto (9,21 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2-1 se suspendió en metanol (100 ml) y se le añadió 5,0 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico (11 ml), seguido de agitación durante una noche a 40 °C. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a aproximadamente 3 usando 5,0 mol/l de ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración y después se lavó con agua destilada y se secó al aire, se obtuvieron 8,24 g (92 %) del compuesto diana. El compuesto se usó directamente en la etapa siguientes sin realizar ninguna purificación.

30

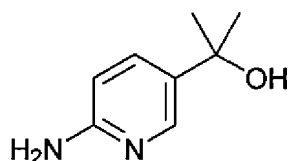
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,59 (1H, s), 8,83 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,67 (1H, s), 8,27-8,23 (2H, m), 7,87 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 4,60 (2H, s), 3,86 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,93 (2H, t, J=5,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 441 [M+H]⁺.

35

(Ejemplo de referencia 3)

2-(6-aminopiridin-3-il) propan-2-ol

40



Se suspendió 6-aminonicotinato de metilo (5,0 g) en THF (500 ml) y se le añadió metil litio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de agitación durante 15 horas mientras la temperatura aumentó de forma natural. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en un baño de hielo y se realizó 3 veces extracción con cloroformo/metanol=5/1. La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró y se secó. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,2 g (44 %) del compuesto diana.

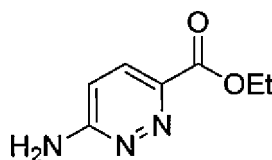
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,97 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 6,36 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 5,66 (2H, s a), 4,82 (1H, s), 1,36 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 153 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de producción A

2-(6-aminopiridazin-3-il)propan-2-ol

(Etapa 1)

Síntesis de 6-aminopiridazin-3-carboxilato de etilo

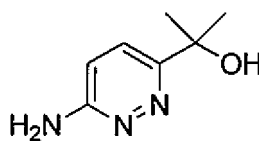


A etanol (800 ml), se le añadió sodio (7,2 g) lentamente y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de confirmar que se disolvió todo el sodio, se añadió 6-aminopiridazin-3-carboxilato de metilo disponible comercialmente (40,0 g) y se volvió a agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de hidrógeno (4,0 mol/l solución de acetato de etilo, aproximadamente 80 ml) gota a gota para ajustar el pH a aproximadamente 5. La solución de reacción obtenida se concentró y se secó y después de suspenderla y lavarla con agua destilada seguido de recolección por filtración y secado al aire, se obtuvieron 39,9 g (99 %) del compuesto diana.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,73 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 7,14 (2H, s a), 6,77 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 4,29 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 1,29 (3H, t, $J=7,2$ Hz); LRMS (ESI) m/z 168 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Etapa 2)

Síntesis de 2-(6-aminopiridazin-3-il)propan-2-ol



Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 3 y usando el compuesto (4,00 g) obtenido en la etapa 1 en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvieron 1,21 g (33 %) del compuesto diana en forma de un producto oleoso.

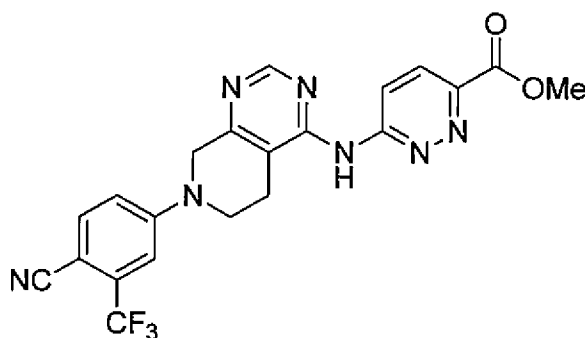
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,45 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 6,73 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 6,14 (2H, s a), 5,12 (1H, s), 1,41 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 154 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de producción B

Ácido 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridazin-3-carboxílico

(Etapa 1)

Síntesis de 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)pirazin-3-carboxilato de metilo

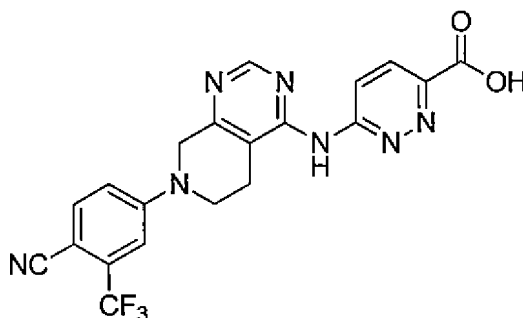


5 Realizando la misma operación que en ejemplo de referencia 2-1 y usando un 6-aminopirazin-3-carboxilato de metilo disponible comercialmente (100 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvieron 38 mg (28 %) del compuesto diana.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,39 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,48 (1H, d, J=9,6 Hz), 8,16 (1H, d, J=9,6 Hz), 7,86 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 4,60 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,85 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,97 (2H, t, 5,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 456 [M+H]⁺.

10 (Etapa 2)

Síntesis de ácido 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)pirazin-3-carboxílico



15

Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-2 y usando el compuesto (2,30 g) obtenido en la etapa 1 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-1, se obtuvieron 2,04 g (91 %) del compuesto diana.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,32 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,45 (1H, d, J=9,6 Hz), 8,13 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,86 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 4,60 (2H, s), 3,85 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,97 (2H, t, 6,0 Hz); LRMS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

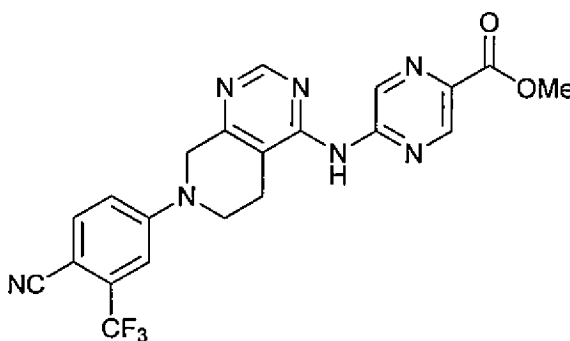
Ejemplo de producción C

25

Ácido 5-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)pirazin-2-carboxílico

(Etapa 1)

30 Síntesis de éster metílico del ácido 5-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)pirazin-2-carboxílico

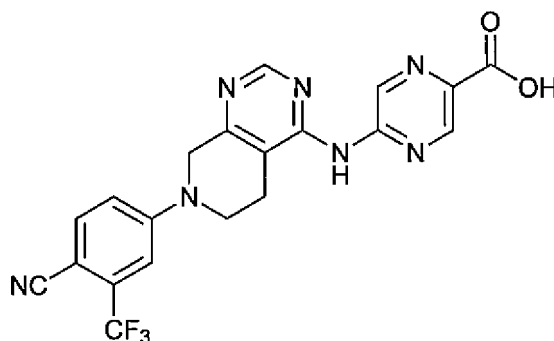


Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el compuesto (700 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y éster metílico del ácido 5-aminopirazin-2-carboxílico (320 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvieron 360 mg (38 %) del compuesto diana (rendimiento del 66 %).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,99 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,79 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J=2,6 Hz, 8,9 Hz), 4,57 (2H, s), 4,03 (3H, s), 3,90 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,94 (2H, t, 5,5 Hz); LRMS (ESI) m/z 456 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

- 10 Síntesis de ácido 5-((7-4-ciano-3-(trifluorometil)fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)pirazin-2-carboxílico



- 15 Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-2 para el compuesto (360 mg) obtenido en la etapa 1, se obtuvieron 310 mg del compuesto diana (rendimiento del 89 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,06 (1H, s a), 9,39 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,70 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,47 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,40 (1H, dd, J=2,7 Hz, 9,0 Hz), 4,63 (2H, s), 3,87 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,94 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

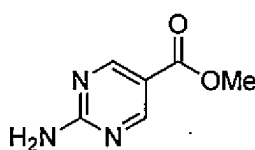
20

Ejemplo de producción D

Ácido 2-((7-4-ciano-3-(trifluorometil)fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)pirimidin-5-carboxílico

- 25 (Etapa 1)

Síntesis de éster metílico del ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico



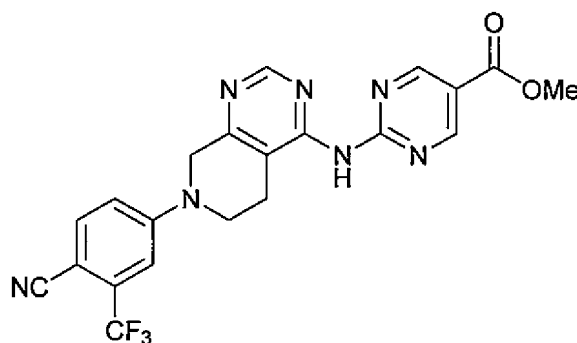
30

Se disolvieron sal sódica de 3,3-dimetoxi-2-metoxicarbonilpropen-1-ol (3,0 g), que se sintetizó de acuerdo con el método descrito en Synthesis, 2002, 6, 720 y clorhidrato de guanidina en DMF (24 ml) y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua para precipitar un sólido, que se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener 720 mg (30 %) del compuesto diana.

- 35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,69 (2H, s), 7,57 (2H, s), 3,78 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 154 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

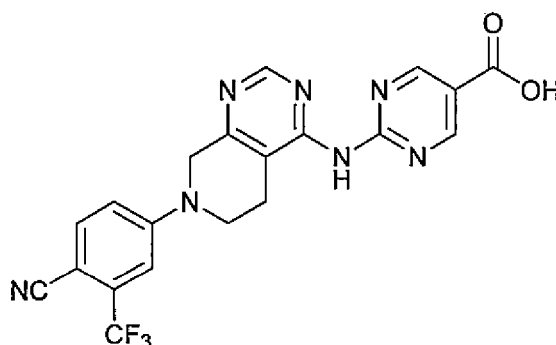
- 40 Síntesis de 2-((7-4-ciano-3-(trifluorometil)fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)pirimidin-5-carboxilato de metilo



Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el compuesto (300 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y éster metílico del ácido 5-2-aminopirimidin-5-carboxílico (164 mg) obtenido en la etapa 1 en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvieron 128 mg del compuesto diana (rendimiento del 32 %).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,11 (2H, s), 8,94 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,71 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,07 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,63 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,78 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,92 (2H, t, 5,5 Hz); LRMS (ESI) m/z 456 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

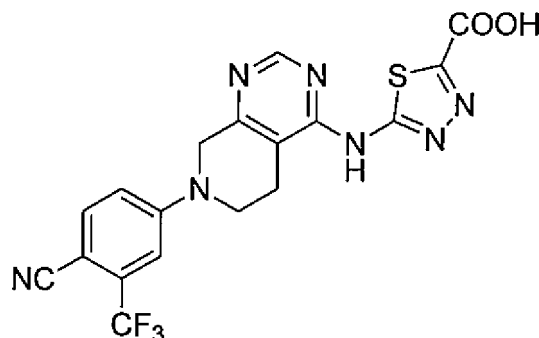
Síntesis de ácido 2-((7-4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)pirimidin-5-carboxílico



Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-2 para el compuesto (120 mg) obtenido en la etapa 2, se obtuvieron 114 mg del compuesto diana (rendimiento del 99 %).
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,65 (1H, s), 8,94 (2H, m), 8,82 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=9,0 Hz), 4,69 (2H, s), 3,78 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,77 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

Ejemplo de producción E

Ácido 5-((7-4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico

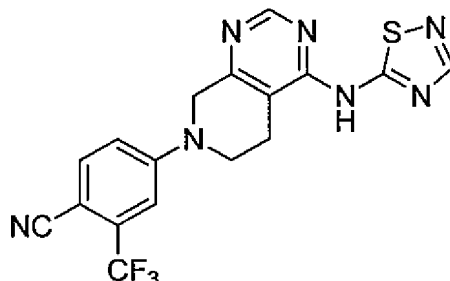


Realizando la misma operación que en los ejemplos de referencia 2-1 y 2-2 y usando 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (92 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvieron 141 mg del compuesto diana (rendimiento del 72 % en dos etapas).
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,80 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,46 (1H, s a), 7,39 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,62 (2H, s), 3,88

(2H, t, J=5,2 Hz), 2,97 (2H, t, J=5,2 Hz); LRMS (ESI) m/z 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

5 4-(4-((1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

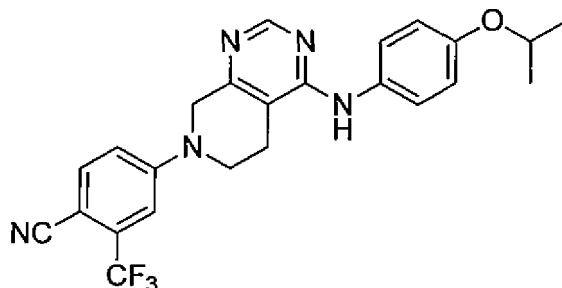


10 Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el compuesto (100 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2, 5-amino-1,2,4-tiadiazol (45 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, Pd₂(dba)₃ (30 mg) en lugar de Pd(dba)₂ y Xantphos (17 mg) en lugar de dppf, se obtuvieron 10 mg del compuesto diana (rendimiento del 8 %).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,88 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,71 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,10 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,59 (2H, s), 3,89 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,96 (2H, t, J=5,9 Hz); LRMS (ESI) m/z 404 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

20 4-(4-((4-isopropoxifenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

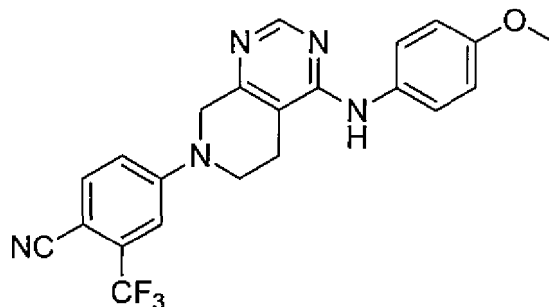


25 Se disolvieron el compuesto (19 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y 4-isopropoxianilina (10 mg) en acetonitrilo (1,5 ml) y se hicieron reaccionar durante 10 minutos a 180 °C con irradiación por microondas. Después de concentrar el disolvente, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (17 mg, 60 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,45- 7,36 (2H, m), 7,24 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,96-6,88 (2H, m), 6,31 (1H, s), 4,53 (1H, septuplete, J=6,1 Hz), 4,48 (2H, s), 3,87 (2H, t, J=6,1 Hz), 2,75 (2H, t, J=5,7 Hz), 1,35 (6H, d, J=6,1 Hz); LRMS (ESI) m/z 454 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 3

35 4-(4-((4-metoxifenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



Se suspendieron el sólido (600 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y p-anisidina (262 mg) en acetonitrilo (12 ml) y se agitó durante 20 minutos a 180 °C con irradiación por microondas. La solución de reacción obtenida se concentró y se secó, seguido de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el

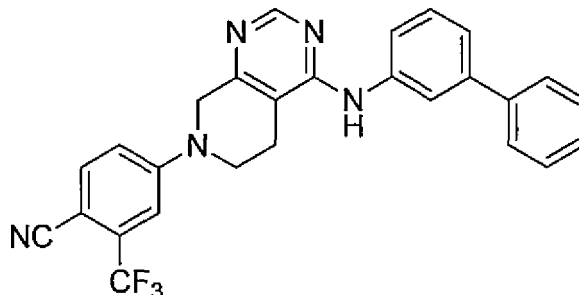
compuesto diana (555 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,89 (1H, s a), 8,68 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,48-7,42 (3H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 6,99 (1H, d, J=20,0 Hz), 4,68 (2H, s), 3,93 (2H, t, J=4,0 Hz), 3,17 (3H, s), 2,83 (2H, t, 4,0 Hz); LRMS (ESI) m/z 426 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 4

4-(4-((1,1'-bifenil)-3-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



10

Se suspendieron el sólido (100 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y 3-aminobifenilo (125 mg) en acetonitrilo (2,0 ml), y se añadió carbonato potásico (182 mg), seguido de agitación durante 8 horas a 80 °C. La solución de reacción obtenida se concentró y se secó, seguido de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (15 mg).

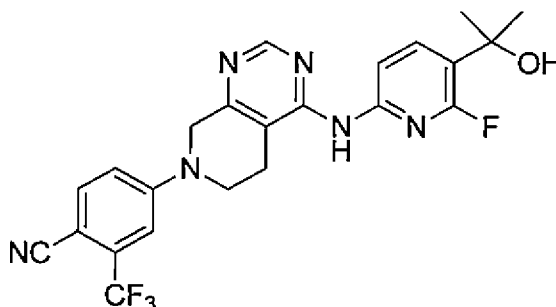
15

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,63 (1H, s), 8,46 (1H, s), 7,95 (1H, t, J=2,0 Hz), 7,87 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,75 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,67-7,62 (2H, m), 7,51-7,33 (7H, m), 4,53 (2H, s), 3,91 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,84 (2H, t, 5,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 472 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 5

4-(4-((6-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

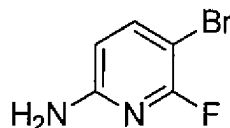


25

(Etapa 1)

Síntesis de 5-bromo-6-fluoropiridin-2-amina

30



Se disolvió 6-fluoropiridin-2-amina (2,40 g) en acetonitrilo (45 ml) y en condiciones de bloqueo de luz, se añadió N-bromosuccinimida (3,81 g) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación durante 3 días y noches a temperatura ambiente en condiciones de bloqueo de luz. La solución de reacción obtenida se concentró y se secó, seguido de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 3,22 g (79 %) del compuesto diana.

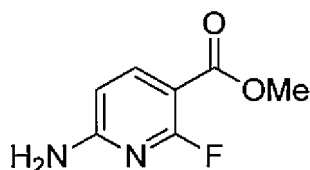
35

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,61 (1H, t), 6,27 (1H, dd, J = 8,4, 0,8 Hz), 4,63 (2H, s a); LRMS (ESI) m/z 191 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

40

Síntesis de 6-amino-2-fluoronicotinato de metilo



Se suspendieron el sólido (500 mg) obtenido en la etapa 1, acetato de paladio (II) (118 mg), dppf (290 mg) y trietilamina (1.1 ml) en metanol (10 ml) y N,N-dimetilformamida (30 ml) y en atmósfera de monóxido de carbono (0,4 MPa (400 kPa)), se agitó durante 18 horas a 75 °C. La solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se disolvió en acetato de etilo el producto oleoso obtenido y se lavó con agua destilada y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró y se secó. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 133 mg (30 %) del compuesto diana.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,91 (1H, dd, J = 10,0, 8,4 Hz), 7,22 (2H, s), 6,34 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 3,73 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 171 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

15 Síntesis de 2-(6-amino-2-fluoropiridin-3-il)propan-2-ol

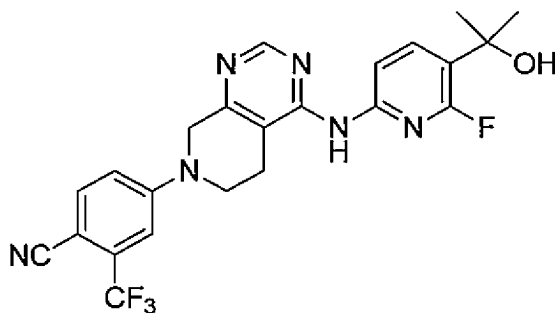


El sólido (200 mg) obtenido en la etapa 2 se disolvió en tetrahydrofurano (4 ml) y se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 mol/l solución en tetrahydrofurano, 1,96 ml) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua destilada y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto oleoso obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 32 mg (16 %) del compuesto diana en forma de un producto oleoso. El compuesto se usó directamente en la etapa siguientes sin realizar ninguna purificación adicional.

LRMS (ESI) m/z 171 [M+H]⁺.

(Etapa 4)

30 Síntesis de 4-(4-((6-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

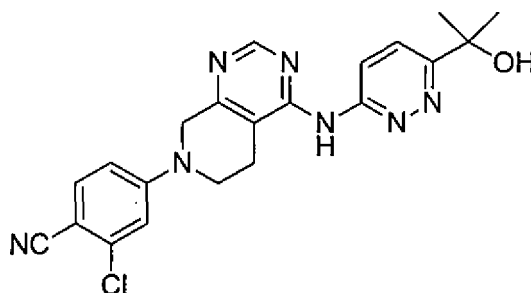


Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el producto oleoso obtenido en la etapa 3 en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvieron 25 mg (30 %) del compuesto diana.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,25 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,04-7,97 (2H, m), 7,83 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 5,32 (1H, s), 4,53 (2H, s), 3,82 (2H, t, J=5,2 Hz), 2,84 (2H, t, 5,6 Hz), 1,44 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 473 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

45 2-cloro-4-(4-((6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridazin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo

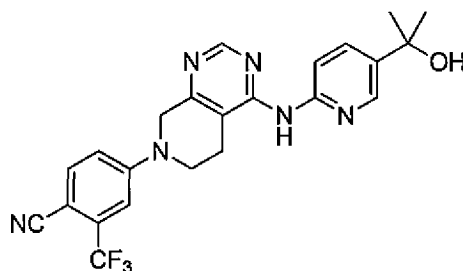


Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el sólido (1,85 g) obtenido en el ejemplo de referencia 1-3 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y el producto oleoso (975 mg) obtenido en el ejemplo de producción A en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvieron 650 mg (rendimiento del 25 %) del compuesto diana.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,74 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,84 (1H, d, J=9,6 Hz), 7,67 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 5,41 (1H, s), 4,50 (2H, s), 3,80 (2H, t, J=5,2 Hz), 2,89 (2H, t, J=5,2 Hz), 1,51 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 422 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

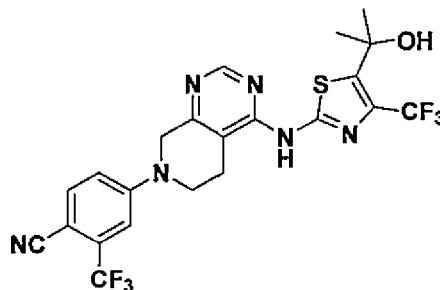


Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el sólido (50 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y el sólido (25 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 3 en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvieron 17 mg (26 %) del compuesto diana.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,04 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,41 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,02 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,86 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,43 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 5,14 (1H, s), 4,54 (2H, s), 3,85 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,86 (2H, t, 5,4 Hz), 1,45 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 455 [M+H]⁺.

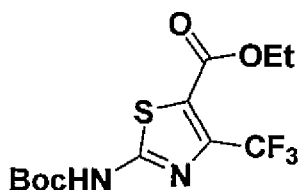
Ejemplo 8

4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



(Etapa 1)

Síntesis de éster etílico del ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxílico

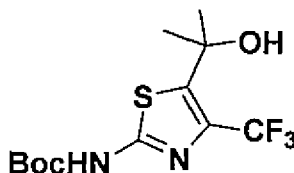


5 Se disolvió éster etílico del ácido 2-amino-4-(trifluorometil)thiazol-5-carboxílico (1,0 g) en THF y se añadió Boc₂O (1,0 g) y DMAP (25 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y se secó y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (1,14 g, 80 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,63 (1H, s a), 4,36 (2H, c, J=7,1 Hz), 1,55 (9H, s), 1,36 (3H, t, J=7,1 Hz); LRMS (ESI) m/z 285 [M-*tert*-butil+H]⁺.

10 (Etapa 2)

Síntesis de (5-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo



15

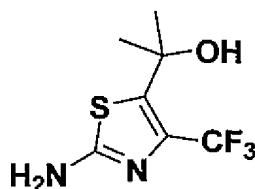
El compuesto (450 mg) obtenido en la etapa 1 se disolvió en THF y se le añadió gota a gota metil litio (3,0 mol/l de solución de dietoximetano; 1,76 ml) a -78 °C en atmósfera de gas argón, seguido de agitación durante 40 minutos. A la solución de reacción se le añadió gota a gota una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. Se secó sobre sulfato sódico y se concentró y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (410 mg, 95 %).

20

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,05 (1H, s a), 2,36 (1H, s), 1,71 (6H, s), 1,51 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 271 [M-*tert*-butil+H]⁺.

(Etapa 3)

25 Síntesis de 2-(2-amino-4-(trifluorometil)thiazol-5-il)propan-2-ol



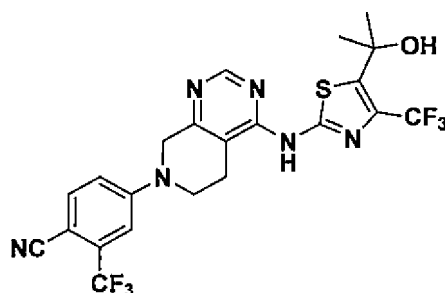
30 El compuesto (250 mg) obtenido en la etapa 2 se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió TFA (1 ml), seguido de agitación a 0 °C durante 60 horas y a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato sódico y concentrar, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (50 mg, 29 %).

35

RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,89 (2H, s a), 2,31 (1H, s), 1,68 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 227 [M+H]⁺.

(Etapa 4)

40 Síntesis de 4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(trifluorometil)thiazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

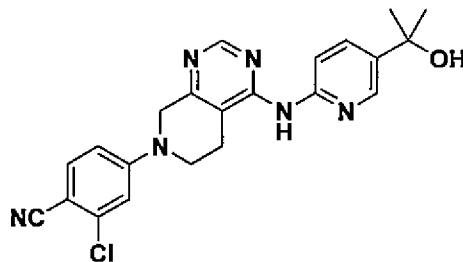


Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el compuesto (37 mg) obtenido en la etapa 3 en lugar de 6-aminonicotinato de metilo y llevando a cabo la reacción a 150 °C durante 25 minutos con irradiación por microondas en lugar de agitación durante una noche a 80 °C, se obtuvo el compuesto diana (48 mg, 62 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,29 (1H, s), 8,73 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,46 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,14 (1H, s), 4,59 (2H, s), 3,86 (2H, t, J=5,2 Hz), 2,92 (2H, t, J=5,2 Hz), 1,58 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 529 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 9

2-cloro-4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo

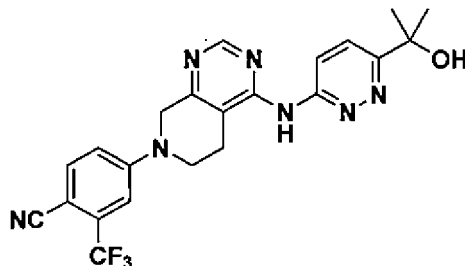


Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el compuesto (3,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 1-3 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y el compuesto (1,59 g) obtenido en el ejemplo de referencia 3 en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvo el compuesto diana (1,0 g, 23 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,04 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,42 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,03 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,31 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 5,14 (1H, s), 4,48 (2H, s), 3,80 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,85 (2H, t, J=5,7 Hz), 1,46 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 421 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 10

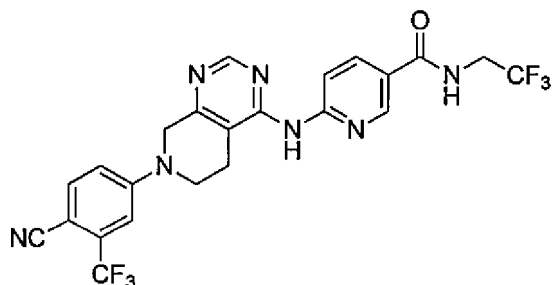
4-(4-((6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridazin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el compuesto (30 mg) obtenido en el ejemplo de producción A en lugar de 6-aminonicotinato de metilo y llevando a cabo la reacción a 150 °C durante 25 minutos con irradiación por microondas en lugar de agitación durante una noche a 80 °C, se obtuvo el compuesto diana (30 mg, 36 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,74 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,88-7,81 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 5,40 (1H, s), 4,56 (2H, s), 3,87 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,91 (2H, t, J=5,7 Hz), 1,51 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 456 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida

5

Se suspendieron el compuesto (8,24 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2-2 y DMT-MM (10,36 g) en metanol (20 ml) y se añadieron N,N-dimetilformamida (40 ml) y 2,2,2-trifluoroetilamina (3,71 g), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua destilada y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua destilada y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró y se secó. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 6,80 g (70 %) del compuesto diana.

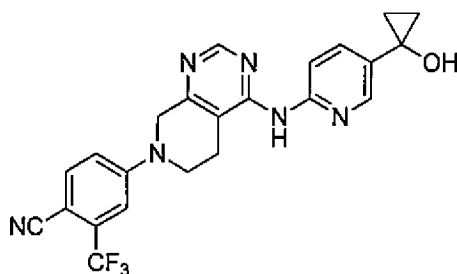
10

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,53 (1H, s), 9,13 (1H, t, J=6,2 Hz), 8,84-8,81 (1H, m), 8,64 (1H, s), 8,27-8,20 (1H, m), 7,85 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 4,57 (2H, s), 4,15-4,04 (2H, m), 3,84 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,91 (2H, t, 5,2 Hz); LRMS (ESI) m/z 522 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 124-(4-((5-(1-hidroxiciclopropil)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

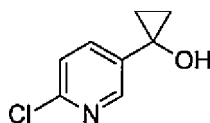
20



(Etapa 1)

Síntesis de 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanol

25



Se suspendió 6-cloronicotinamida de metilo (1 g) en éter dietílico (20 ml) y se añadió tetraisopropóxido de titanio (1,76 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió bromuro de etil magnesio (3 M, 6,8 ml), seguido de agitación durante 4 horas a -78 °C. Después de volver a agitar durante una noche a temperatura ambiente, a la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico seguido de concentración y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvo el compuesto diana en forma de un producto oleoso (283 mg, 29 %).

30

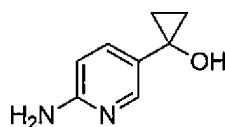
RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,33 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,1, 2,6 Hz), 7,28 (1H, d, J=8,1 Hz), 0,95 (4H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 170 [M+H]⁺.

35

(Etapa 2)

Síntesis de 1-(6-aminopiridin-3-il)ciclopropanol

40

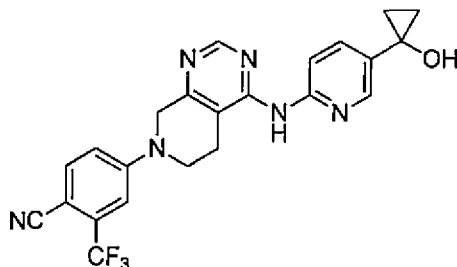


Se disolvieron el compuesto (283 mg) obtenido en la etapa 1, benzofenona imina (363 mg), Pd₂(dba)₃ (76 mg), XantPhos (145 mg) y carbonato de cesio (761 mg) en THF (10 ml) y se agitó durante 3 días a 60 °C. Después de filtrar la solución de reacción, los residuos se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida. Los residuos obtenidos se suspendieron en THF (5 ml) y se añadió 2 N ácido clorhídrico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico y concentrar, los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (98 mg, 39 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,71 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 6,50 (1H, d, J=8,6 Hz), 1,22 (4H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 151 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

Síntesis de 4-(4-((5-(1-hidroxiciclopropil)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

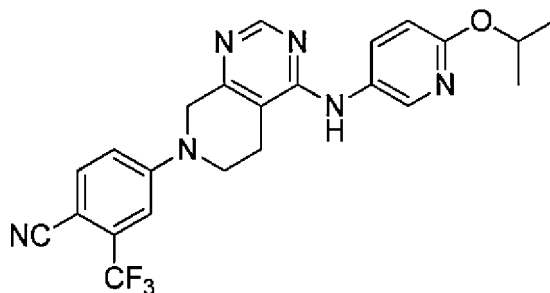


Haciendo reaccionar el compuesto (50 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y el compuesto (27 mg) obtenido en la etapa 2 de acuerdo con ejemplo de referencia 2-1, se obtuvo el compuesto diana (9,0 mg, 13 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,61 (1H, s), 8,89 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,65 (1H, s), 8,27 (1H, dd, J = 8,8, 1,9 Hz), 8,22 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,86 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,43 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 4,58 (2H, s), 3,84 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,91 (2H, t, J=5,6 Hz), 1,07 (4H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 453 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

4-(4-((6-Isopropoxipiridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

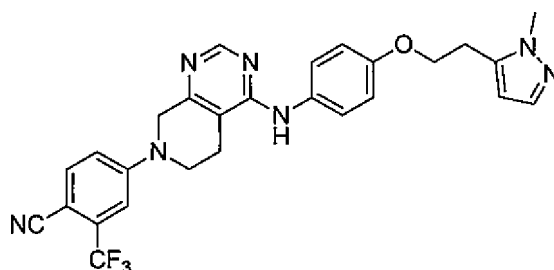


Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando 6-isopropoxipiridin-3-amina (54 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvieron 43 mg (32 %) del compuesto diana.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,64 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,28 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,85 (2H, m), 7,43 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,72 (1H, d, J=8,8 Hz), 5,18 (1H, quin., J=6,1 Hz), 4,49 (2H, s), 3,88 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,76 (2H, t, 5,5 Hz), 1,26 (6H, d, J=6,2 Hz); LRMS (ESI) m/z 455 [M+H]⁺.

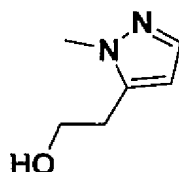
Ejemplo 14

4-(4-((4-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



(Step 1)

Síntesis de 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etanol



5

Se disolvió 1-metil-1H-pirazol (3,57 g) en THF (50 ml) y se añadió *tert*-butillitio (30,5 ml, 1,6 mol/l de solución de pentano) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de agitación en atmósfera de nitrógeno a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos y a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 40 minutos. A la solución de reacción se le añadió gota a gota una solución en THF (50 ml) de oxirano (2,42 g) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, seguido de extracción tres veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, seguido de concentración y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (2,42 g, 45 %).

10

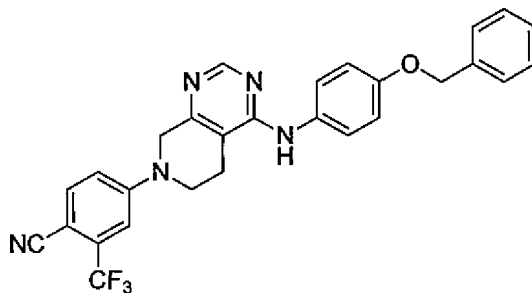
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,24 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 6,02 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 4,76 (1H, t, $J=5,3$ Hz), 3,71 (3H, s), 3,60 (2H, td, $J=6,9, 5,3$ Hz), 2,74 (2H, t, $J=6,9$ Hz); LRMS (ESI) m/z 127 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

(Etapa 2)

Síntesis de 4-(4-((4-(benciloxi)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

20



Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando 4-(benciloxi)anilina (706 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvo el compuesto diana (1,39 g, 94 %).

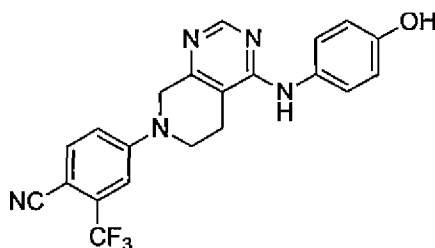
25

RMN ^1H (MeOH- d_4) δ 8,30 (1H, s), 7,76 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 7,47-7,24 (9H, m), 7,02-6,97 (2H, m), 5,09 (2H, s), 4,45 (2H, s), 3,89 (2H, t, $J=5,8$ Hz), 2,80 (2H, t, $J=5,8$ Hz); LRMS (ESI) m/z 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Etapa 3)

Síntesis de 4-(4-((4-hidroxifenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

30

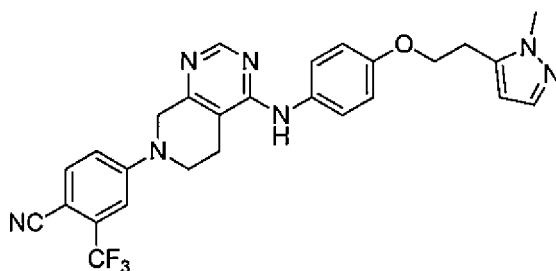


Se suspendieron el compuesto (1,39 g) obtenido en la etapa 2, paladio al 10 %/carbono (que contiene un 50 % de agua, 300 mg), y formiato amónico (872 mg) en metanol (30 ml) y se agitó durante una noche a 60 °C. La solución de reacción se filtró y los residuos se lavaron con cloroformo-metanol. Se le añadió agua, seguido de extracción cuatro veces con cloroformo-metanol (3 : 1). Después de secar sobre sulfato sódico seguido de concentración, se

5 obtuvo el compuesto diana (971 mg, 85 %).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,25 (1H, s a), 8,43 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,46-7,30 (4H, m), 6,73 (1H, d, J=8,3 Hz), 4,48 (2H, s), 3,88 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,75 (2H, t, J=5,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 412 [M+H]⁺.

(Etapa 4)

10 Síntesis de 4-(4-((4-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

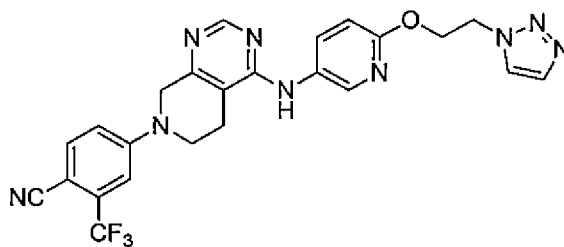


15 Se disolvieron el compuesto (802 mg) obtenido en la etapa 3, cianometiltributilfosfrano (reactivo de Tsunoda, 565 mg) y 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etanol (246 mg) obtenido en la etapa 1 en tolueno (10 ml) - tetrahidrofurano (8 ml) y se agitó durante una noche a 95 °C. El disolvente se concentró y se realizó purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (724 mg, 71 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,47- 7,39 (3H, m), 7,24 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,96-6,90 (2H, m), 6,32 (1H, s a), 6,14 (1H, d, J=1,5 Hz), 4,49 (2H, s), 4,22 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,89 (3H, s), 3,87 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,13 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,76 (2H, t, J=5,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 520 [M+H]⁺.

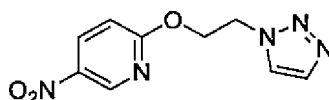
Ejemplo 15

25 4-(4-((6-(2-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)etoxi)piridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



30 (Etapa 1)

Síntesis de 2-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-5-nitropiridina

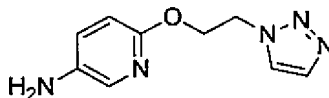


35 Se disolvió 2-cloro-5-nitropiridina (300 mg) en THF y se añadió hidruro sódico (151 mg, 60 %) a 0 °C, seguido de agitación durante 10 minutos. Después de añadir más 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol, se agitó durante 2 horas a 0 °C. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de salmuera, seguido de secado sobre sulfato sódico y concentración. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (376 mg, 90 %).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,05 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,47 (1H, dd, J = 9,2, 2,9 Hz), 8,20 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,07 (1H, d, J=9,2 Hz), 4,87-4,78 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 236 [M+H]⁺.

45 (Etapa 2)

Síntesis de 6-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)piridin-3-amina

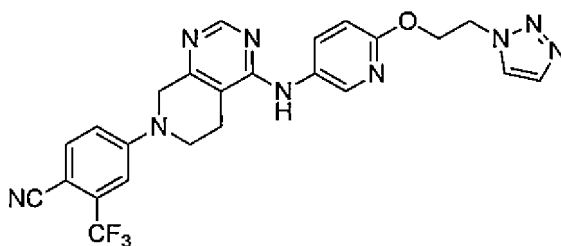


- 5 Se disolvió el compuesto (270 mg) obtenido en la etapa 1 en metanol (8 ml) y se añadió paladio al 10 %/carbono (135 mg, que contiene un 50 % de agua). Se agitó, en atmósfera de nitrógeno, durante una noche a presión atmosférica. La solución de reacción se filtró a través de Hyflo Super-Cel y el disolvente se concentró para obtener el compuesto diana en forma de un producto aceitoso incoloro (200 mg).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,11 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,70 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,46 (1H, d, J=2,9 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,4, 2,9 Hz), 6,49 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,77 (2H, s), 4,70 (2H, t, J=5,3 Hz), 4,48 (2H, t, J=5,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 206 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

- 15 Síntesis de 4-(4-((6-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)piridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

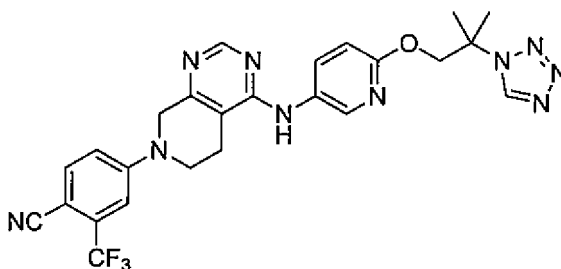


- 20 Haciendo reaccionar el compuesto (50 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y el compuesto (36 mg) obtenido en la etapa 2 de acuerdo con ejemplo de referencia 2-1, se obtuvo el compuesto diana (28 mg, 37 %).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,69 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,33 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,19 (1H, s), 7,92 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,87 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,44 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,79 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,79 (2H, t, J=5,2 Hz), 4,65 (2H, t, J=5,2 Hz), 4,51 (2H, s), 3,89 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,78 (2H, t, J=5,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 508 [M+H]⁺.

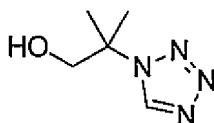
Ejemplo 16

- 30 4-(4-((6-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



(Etapa 1)

- 35 Síntesis de 2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propan-1-ol



- 40 Se suspendieron 2-amino-2-metilpropan-1-ol (30 g), ortoformiato de trietilo (64,8 g) y azida sódica (26,3 g) en ácido acético (150 ml) y se agitó durante una noche en condiciones de reflujo. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico conc. (40 ml) y los materiales insolubles producidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna

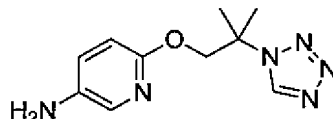
sobre gel de sílice para obtener un sólido. El sólido obtenido se suspendió en tolueno y después de filtrarlo y lavarlo con tolueno, se secó a presión reducida para obtener el compuesto diana (28,5 g, 60 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,39 (1H, s), 5,24 (1H, t, J=5,6 Hz), 3,59 (2H, d, J=5,6 Hz), 1,56 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 143 [M+H]⁺.

5

(Etapa 2)

Síntesis de 6-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-3-amina



10

Realizando la misma operación que en la etapa 1 y la etapa 2 del ejemplo 15 y usando 2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propan-1-ol (2,82 g) obtenido en la etapa 1 en lugar de 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol, se obtuvo el compuesto diana (3.84 g, rendimiento del 86 % en dos etapas).

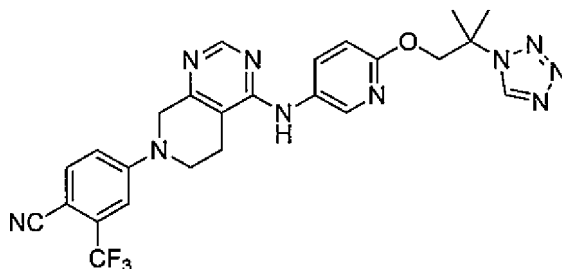
15

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,54 (1H, s), 7,42 (1H, d, J=2,9 Hz), 6,96 (1H, dd, J=8,8 (2,9 Hz), 6,46 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,79 (2H, s a), 4,40 (2H, s), 1,72 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 235 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

20

Síntesis de 4-(4-((6-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



25

Haciendo reaccionar el compuesto (2,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y el compuesto (1,52 g) obtenido en la etapa 2 de acuerdo con ejemplo de referencia 2-1, se obtuvo el compuesto diana (1,49 g, 47 %).

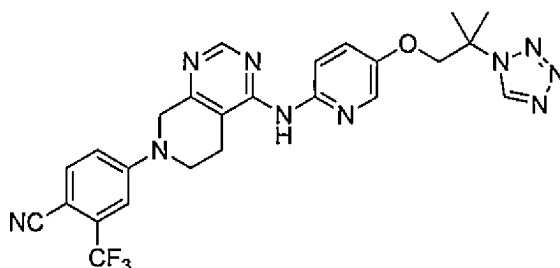
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,60 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,27 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,87 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J=2,5 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 9,1, 2,5 Hz), 6,75 (1H, d, J=9,1 Hz), 4,57 (2H, s), 4,50 (2H, s a) 3,89 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,77 (2H, t, J=5,6 Hz) 1,76 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 537 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 17

4-(4-((5-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

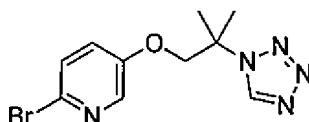
35



(Etapa 1)

40

Síntesis de 2-bromo-5-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridina

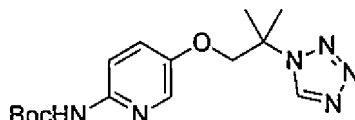


Se disolvieron 2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propan-1-ol (3,27 g), obtenido en la etapa 1 del ejemplo 16, 6-bromopiridin-3-ol (4,00 g) y cianometileno tributilfosfrano (reactivo de Tsunoda, 9,99 g) en tolueno (100 ml) y se agitó durante una noche a reflujo. El disolvente se concentró y se realizó purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (5,08 g, 74 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,60 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=3,3 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 3,3 Hz), 4,39 (2H, s), 1,76 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 298 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

Síntesis de (5-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo

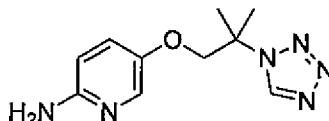


Se disolvieron el compuesto (4 g) obtenido en la etapa 1, carbamato de *tert*-butilo (4,72 g), Pd₂(dba)₃ (1,23 g), XantPhos (2,33 g) y *tert*-butóxido sódico (2,58 g) en dioxano (100 ml) y se agitó durante una noche a temperatura de reflujo. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico y concentrar, los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (3,36 g, 74 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,59 (1H, s), 9,58 (1H, s a), 7,89 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,66 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 9,1, 3,0 Hz), 4,32 (2H, s), 1,75 (6H, s), 1,44 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 335 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

Síntesis de 5-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-2-amina

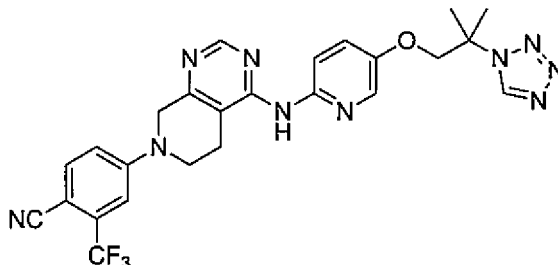


El compuesto (185 mg) obtenido en la etapa 2 se disolvió en solución 4 N de ácido clorhídrico-dioxano (3 ml) y se agitó durante una noche a temperatura de reflujo. A la solución de reacción se le añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico y concentrar, se obtuvo el compuesto diana en forma de un producto aceitoso de color amarillo (130 mg, 100 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,60 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,9, 3,0 Hz), 6,36 (1H, d, J=8,9 Hz), 5,52 (2H, s a), 4,18 (2H, s), 1,76 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 235 [M+H]⁺.

(Etapa 4)

Síntesis de 4-(4-((5-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

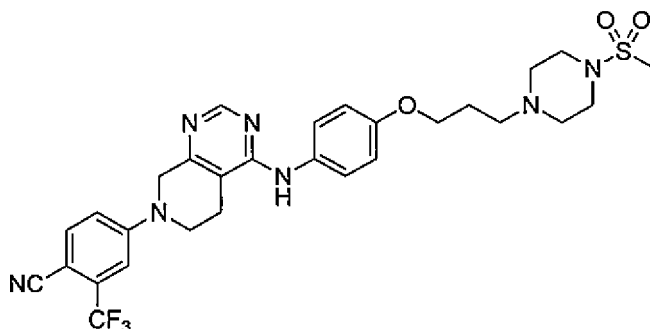


Haciendo reaccionar el compuesto (1,6 g) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y el compuesto (1,14 g) obtenido en la etapa 3 de acuerdo con el ejemplo de referencia 2-1, se obtuvo el compuesto diana (0,80 g, 32 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,62 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,01 (1H, d, J=3,1 Hz), 7,99 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,86 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,46-7,34 (3H, m), 4,53 (2H, s a), 4,37 (2H, s), 3,85 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,84 (2H, t, J=5,7 Hz), 1,77 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 537 [M+H]⁺.

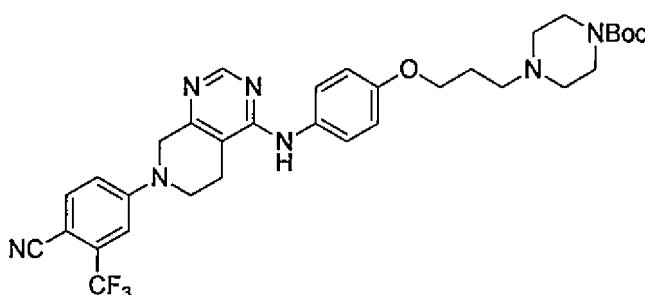
Ejemplo 18

4-(4-((4-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo

5 (Etapa 1)

Síntesis de 4-(3-(4-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



10

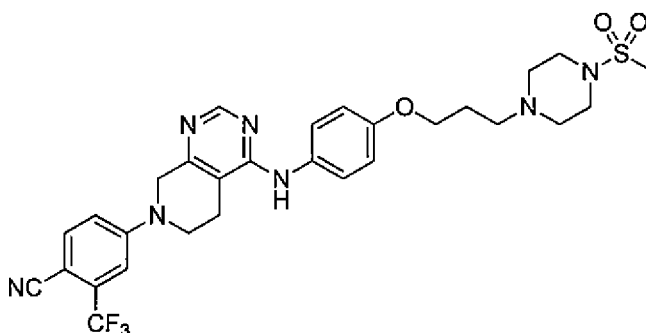
Realizando la misma operación que en el ejemplo 14 (etapa 4) y usando 4-(3-hidroxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (65 mg) en lugar de 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etanol, se obtuvo el compuesto diana (140 mg, 92 %).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,61 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,34-7,31 (1H, m), 7,29-7,22 (2H, m), 7,06 (2H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,3, 2,2 Hz), 6,50 (1H, s), 4,49 (2H, s), 4,05 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,87 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,48-3,38 (4H, m), 2,79 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,54 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,46-2,35 (4H, m), 2,04-1,92 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 638 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

20

Síntesis de 4-(4-((3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



25

Al compuesto (140 mg) obtenido en la etapa 1 se le añadió solución al 10 % de ácido clorhídrico-metanol, seguido de agitación durante 3 horas a 50 °C. El disolvente se concentró para obtener un producto de-Boc (132 mg). Una parte (30 mg) del sólido obtenido se suspendió en diclorometano y se le añadió secuencialmente trietilamina (22 μl) y cloruro de metanosulfonilo (5 μl), seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico y concentrar, se realizó purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (6,7 mg, 21 %).

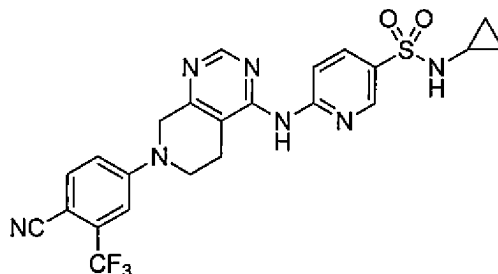
30

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, s), 7,68 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,45- 7,36 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 6,95-6,89 (2H, m), 6,32 (1H, s), 4,48 (2H, s), 4,03 (2H, t, J=6,1 Hz), 3,87 (2H, t, J=5,7 Hz), 3,72 (1H, c,

J=7,0 Hz), 3,30-3,23 (4H, m), 2,83-2,73 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,63-2,55 (5H, m) 2,02-1,93 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 616 [M+H]⁺.

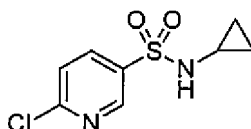
Ejemplo 19

5 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ciclopropilpiridin-3-sulfonamida



10 (Etapa 1)

Síntesis de 6-cloro-N-ciclopropilpiridin-3-sulfonamida



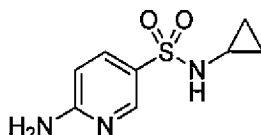
15

Se disolvieron cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (300 mg) y trietilamina (0,59 ml) en diclorometano (6 ml) y se añadió ciclopropilamina (121 mg) y dimetilaminopiridina (5 mg), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico y concentrar, se obtuvo el compuesto diana (442 mg).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,78 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,24 (1H, s a), 8,20 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 7,81 (1, d, J=8,4 Hz), 2,25- 2,17 (1H, m), 0,56-0,49 (2H, m), 0,40-0,36 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 233 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

25 Síntesis de 6-amino-N-ciclopropilpiridin-3-sulfonamida

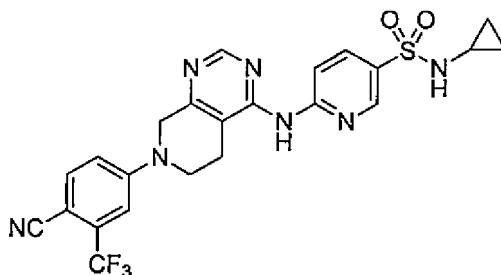


30 Se disolvió el compuesto (200 mg) obtenido en la etapa 1 en etanol (2 ml) y se añadió amoniaco acuoso al 28 % (2 ml), seguido de agitación durante 1 hora a 140 °C con irradiación por microondas. Después de concentrar la solución de reacción, los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (90 mg, rendimiento del 66 % en dos etapas).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,27 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,60 (1H, d, J=2,6 Hz), 6,87 (2H, s), 6,52 (1H, d, J=8,8 Hz), 2,13-2,05 (1H, m), 0,52-0,45 (2H, m), 0,39-0,33 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 214 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

40 Síntesis de 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ciclopropilpiridin-3-sulfonamida



Haciendo reaccionar el compuesto (50 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y el compuesto (38 mg) obtenido en la etapa 2 de acuerdo con ejemplo de referencia 2-1, se obtuvo el compuesto diana (21 mg, 28 %).

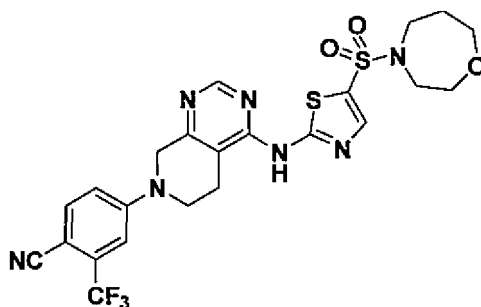
- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,74 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,67 (1H, dd, J = 2,6, 0,8 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 8,8, 0,8 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,95 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,88 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 4,61 (2H, s), 3,86 (2H, t, J=5,8 Hz), 2,94 (2H, t, J=5,8 Hz), 2,24-2,15 (1H, m), 0,57-0,49 (2H, m), 0,43-0,36 (2H, m);
LRMS (ESI) m/z 516 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 20

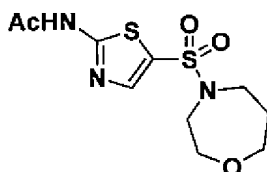
4-(4-((5-((1,4-oxazepan-4-il)sulfonyl)thiazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

15



(Etapa 1)

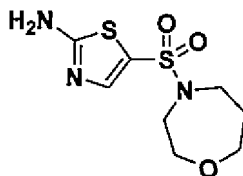
- 20 Síntesis de N-(5-((1,4-oxazepan-4-il)sulfonyl)thiazol-2-il)acetamida



- 25 Se disolvió cloruro de 2-(acetilamino)-1,3-tiazol-5-sulfonylo (200 mg) en DMF (5 ml) y se añadió clorhidrato de 1,4-oxazepano (170 mg) y DIPEA (424 μl), seguido de agitación durante 6 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto diana (200 mg, 79 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,03 (1H, s a), 8,31 (1H, s), 3,99-3,95 (4H, m), 3,71-3,58 (4H, m), 2,52 (3H, s), 2,16-2,10 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 306 [M+H]⁺.

- 30 (Etapa 2)

Síntesis de 5-((1,4-oxazepan-4-il)sulfonyl)thiazol-2-amina



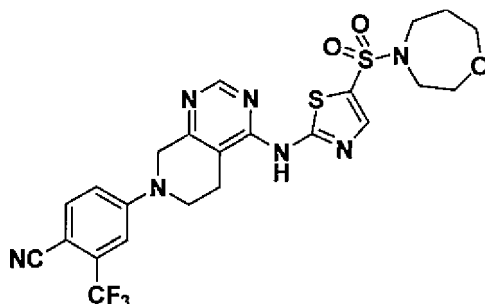
35

Se disolvió el compuesto (183 mg) obtenido en la etapa 1 en etanol (4 ml) y se añadieron 4,0 mol/l de ácido clorhídrico (solución en dioxano, 1,2 ml), seguido de agitación durante 4,5 horas a 70 °C. Después de concentrar la solución de reacción, se añadió amoníaco acuoso con enfriamiento en hielo y se recogieron los precipitados por filtración para obtener el compuesto diana (110 mg, 70 %).

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,88 (2H, s a), 7,45 (1H, s), 3,67-3,64 (4H, m), 3,39-3,27 (4H, m), 1,84-1,78 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 264 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

Síntesis de 4-(4-((5-((1,4-oxazepan-4-il)sulfonyl)tiazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

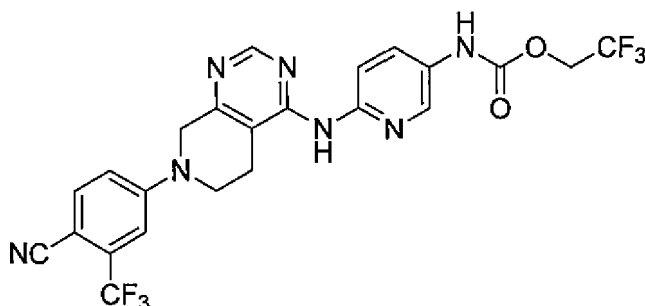


5 Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el compuesto (47 mg) obtenido en la etapa 2 en lugar de 6-aminonicotinato de metilo y llevando a cabo la reacción durante 30 minutos a 150 °C con irradiación por microondas en lugar de agitación durante una noche a 80 °C, se obtuvo el compuesto diana (10 mg, 12 %).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,97 (1H, s a), 8,81 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,45 (1H, d, 2,0 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 4,61 (2H, s), 3,86 (2H, t, 5,6 Hz), 3,69- 3,63 (4H, m), 3,42-3,30 (4H, m), 2,94 (2H, t, 5,6 Hz), 1,84- 1,78 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 566 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

15 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo

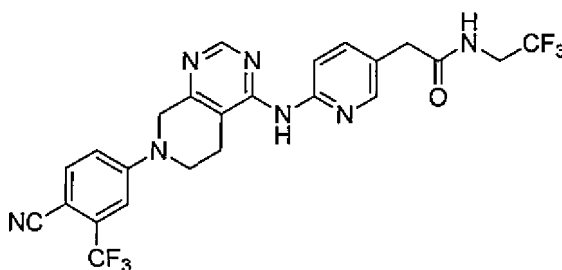


20 Se suspendieron el compuesto (100 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 2-2, difenilfosforil azida (188 mg), 2,2,2-trifluoroetanol (68 mg) y N,N-diisopropiletilamina (88 mg) en dioxano (2,5 ml) y se agitó durante 2 horas a 125 °C con irradiación por microondas. Se concentró y se secó la solución de reacción obtenida y se realizó purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 5,8 mg del compuesto diana (2,4 %).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,24 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,89-7,82 (2H, m), 7,43 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 4,79 (2H, c, J=9,2 Hz), 4,53 (2H, s), 3,84 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,85 (2H, t, 5,1 Hz); LRMS (ESI) m/z 538 [M+H]⁺.

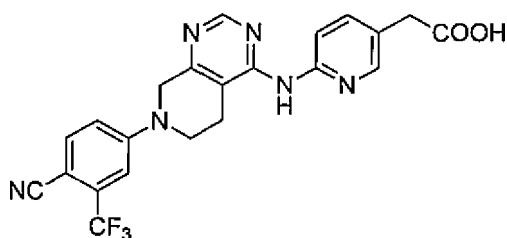
Ejemplo 22

30 2-(6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida



35 (Etapa 1)

Síntesis de ácido 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)acético



5

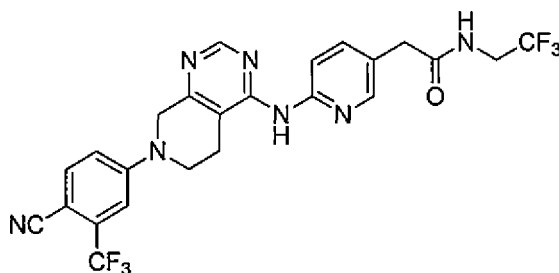
Realizando la misma operación que en los ejemplos de referencia 2-1 y 2-2 y usando 2-(6-aminopiridin-3-il)acetato de etilo (175 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvo el compuesto diana (94 mg, rendimiento del 26 % en dos etapas).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,73 (1H, s a), 8,64 (1H, s), 8,27 (1H, d, J=1,1 Hz), 8,03 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,89 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,8, 1,1 Hz), 7,45 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 4,60 (2H, s), 3,88 (2H, t, J=5,2 Hz), 3,66 (2H, s), 2,91 (2H, t, J=5,2 Hz); LRMS (ESI) m/z 455 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

15

Síntesis de 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida



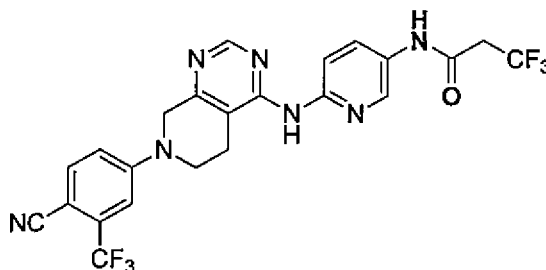
20

Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (30 mg) obtenido en la etapa 1 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-2, se obtuvo el compuesto diana (29 mg, 83 %).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,10 (1H, s a), 8,79 (1H, t, J=6,2 Hz), 8,54 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,07 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,87 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,44 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 4,55 (2H, s), 3,98-3,82 (4H, m), 3,52 (2H, s), 2,88 (2H, t, J=5,5 Hz); LRMS (ESI) m/z 536 [M+H]⁺.

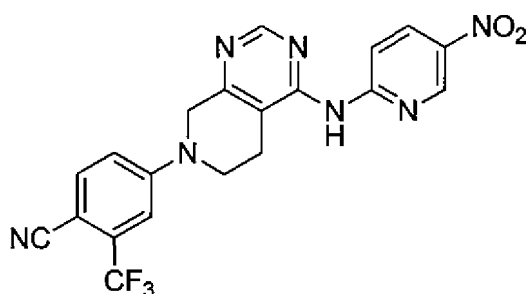
Ejemplo 23

30 N-(6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-3,3,3-trifluoropropanamida



35 (Etapa 1)

4-4-((5-nitropiridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



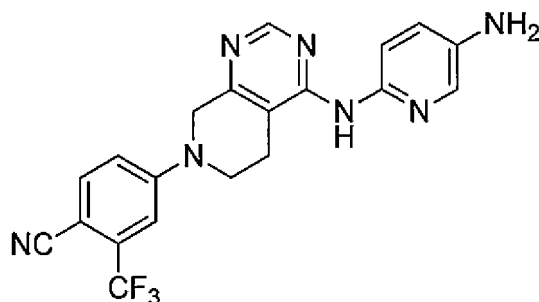
Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando 5-nitropiridin-2-amina (986 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvo el compuesto diana (810 mg, 31 %).

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,11 (1H, s), 9,14 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,71 (1H, s), 8,54 (1H, dd, J = 9,3, 2,7 Hz), 8,27 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,86 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 4,61 (2H, s), 3,84 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,94 (2H, t, 5,7 Hz); LRMS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

10

4-((5-aminopiridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

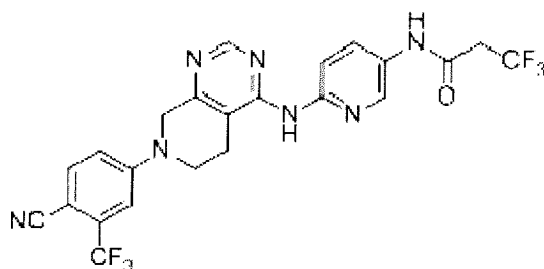


- 15 Se suspendieron el compuesto (100 mg) obtenido en la etapa 1 y paladio al 10 %/carbono (10 mg) en metanol (2,0 ml) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. La suspensión obtenida se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró y se secó para obtener 12 mg (13 %) del compuesto diana.

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,67 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,72 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,67 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 5,12 (2H, s), 4,49 (2H, s), 3,85 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,78 (2H, t, 5,5 Hz); LRMS (ESI) m/z 412 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

- 25 N-(6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-3,3,3-trifluoropropanamida



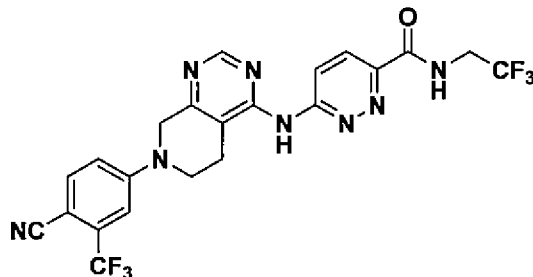
- 30 Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (7,0 mg) en lugar de ácido 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il) amino)nicotínico y el compuesto (15 mg) obtenido en la etapa 2 en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, se obtuvieron 2,8 mg (15 %) del compuesto diana. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,51 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,57 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,53 (1H, s), 8,12 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,91 (1H, dd, J=8,8, 2,6 Hz), 7,86 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 4,54 (2H, s), 3,85 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,53 (2H, c, J=11,2 Hz), 2,86 (2H, t, 5,5 Hz); LRMS (ESI) m/z 522 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 24

6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazin-3-carboxamida

5



Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (5,0 mg) obtenido en el ejemplo de producción B en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-2 y HATU (8,6 mg) y DIPEA (8,1 μ l) en lugar de DMT-MM, se obtuvo el compuesto diana (1,22 mg) (rendimiento del 21 %).

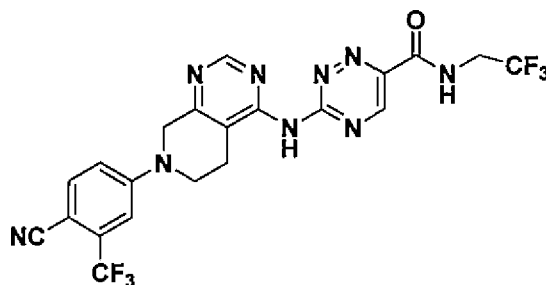
10

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,53 (1H, t, J=6,5 Hz), 8,62 (1H, s), 8,49-8,42 (2H, m), 8,15 (1H, d, J=9,6 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,45 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=8,9 Hz), 4,59 (2H, s), 4,09 (2H, m), 3,85 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,96 (2H, m) LRMS (ESI) m/z 523 [M+H] $^+$.

15

Ejemplo 25

3-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazin-6-carboxamida

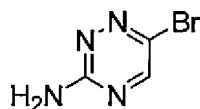


20

(Etapa 1)

Síntesis de 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina

25



Se disolvió 1,2,4-triazin-3-amina (5,00 g) en acetonitrilo (45 ml) y agua destilada (75 ml) y en condiciones de bloqueo de luz, se añadió N-bromosuccinimida (10,0 g) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente en condiciones de bloqueo de luz. A la solución de reacción obtenida se le añadió agua destilada (100 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (150 ml), La capa orgánica obtenida se combinó y después se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró y se secó para obtener 2,64 g (rendimiento del 29 %) del compuesto diana.

30

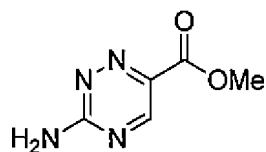
35

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,38 (1H, s), 7,45 (2H, s a); LRMS (ESI) m/z 175 [M+H] $^+$.

(etapa 2)

Síntesis de 3-amino-1,2,4-triazin-6-carboxilato de metilo

40

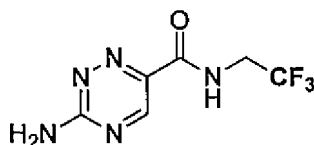


Realizando la misma operación que en el ejemplo 5 y usando el compuesto (1,0 g) obtenido en la etapa 1 de este ejemplo en lugar del compuesto obtenido en la etapa 1 del ejemplo 5, se obtuvieron 728 mg del compuesto diana (rendimiento del 83 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,64 (1H, s), 3,85 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 155 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

10 Síntesis de 3-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazin-6-carboxamida

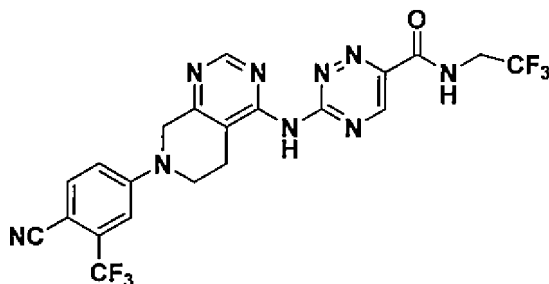


El compuesto (100 mg) obtenido en la etapa 2 se disolvió en metanol (6,5 ml) y se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (4 ml), seguido de agitación durante 3 horas. La solución de reacción se ajustó para tener un pH de 4 usando ácido clorhídrico 2 N y después se concentró y se secó a presión reducida. Se disolvieron los residuos obtenidos y 2,2,2-trifluoroetilamina (102 μl) en un disolvente mezclado de DMF (3 ml) y metanol (3 ml), se añadió DMT-MM, seguido de agitación durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua destilada y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua destilada y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró y se secó. Después, se realizó purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (56 mg) (rendimiento del 39 %).

LRMS (ESI) m/z 222 [M+H]⁺.

25 (Etapa 4)

Síntesis de 3-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazin-6-carboxamida



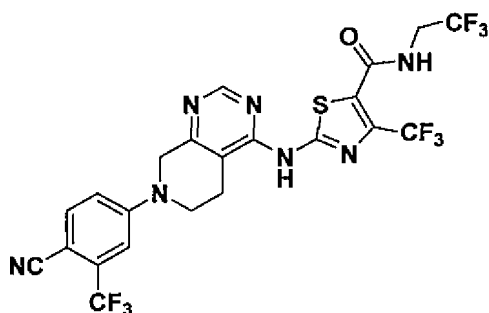
30

Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el compuesto (30 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y el compuesto (23 mg) obtenido en la etapa 3 en lugar de 6-aminonicotinato de metilo y agitación durante 30 minutos a 140 °C con irradiación por microondas en lugar de agitación durante una noche a 80 °C, se obtuvieron 32 mg del compuesto diana (rendimiento del 70 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,62 (1H, t, J=6,4 Hz), 8,99 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,41 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J=8,8, 2,6 Hz), 4,68 (2H, s), 4,14 (2H, m), 3,79 (2H, m), 2,81 (2H, t, J=5,5 Hz); LRMS (ESI) m/z 524 [M+H]⁺.

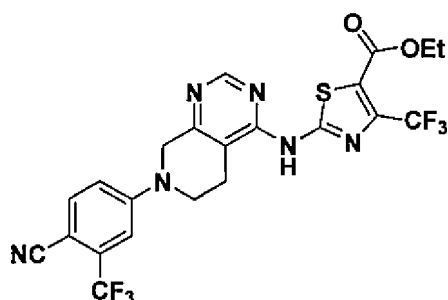
40 **Ejemplo 26**

2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida



(Etapa 1)

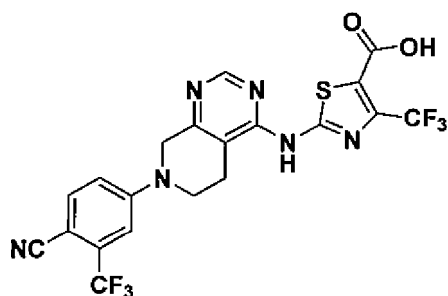
- 5 Síntesis de 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de etilo



- 10 Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando 2-amino-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de etilo (341 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo y manteniendo la reacción durante 30 minutos a 150 °C con irradiación por microondas en lugar de agitación durante una noche a 80 °C, se obtuvo el compuesto diana (670 mg, 100 %).
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,59 (1H, s), 7,79 (1H, d, 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, 2,4 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 4,43 (2H, s), 4,19 (2H, c, 7,0 Hz), 3,79 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,80 (2H, t, J=5,9 Hz), 1,25 (3H, t, J=7,0 Hz); LRMS (ESI) m/z 543 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

- 20 Síntesis de ácido 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxílico



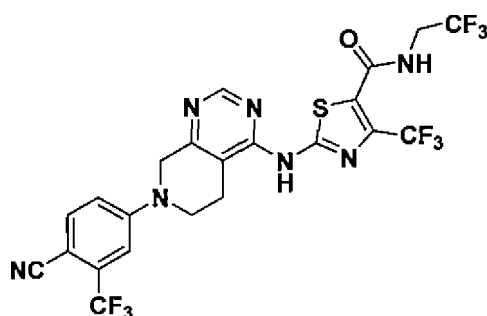
- 25 Se suspendió el compuesto (670 mg) obtenido en la etapa 1 en etanol (10 ml) y se añadió 2,0 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico (4,8 ml), seguido de agitación durante 6 horas a 60 °C. La solución de reacción se concentró, se diluyó con agua destilada y se ajustó para tener un pH de aproximadamente 5 usando 2,0 mol/l de ácido clorhídrico. Los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto diana (275 mg, 45 %).
 LRMS (ESI) m/z 515 [M+H]⁺.

30

(Etapa 3)

- Síntesis de 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida

35

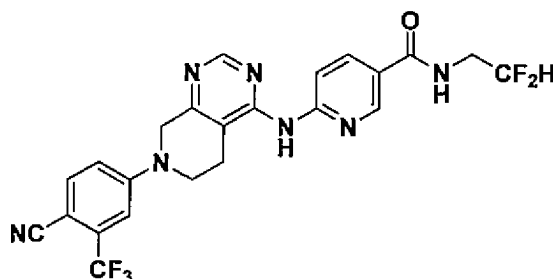


Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (40 mg) obtenido en la etapa 2 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-2 y HOBt (13 mg) y WSC (16 mg) en lugar de DMT-MM, se obtuvo el compuesto diana (11 mg, 24 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,02 (1H, s), 9,43 (1H, t, J=6,2 Hz), 8,83 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,48 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 4,63 (2H, s), 4,11-4,01 (2H, m), 3,88 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,96 (2H, t, J=5,7 Hz); LRMS (ESI) m/z 596 [M+H] $^+$.

10 Ejemplo 27

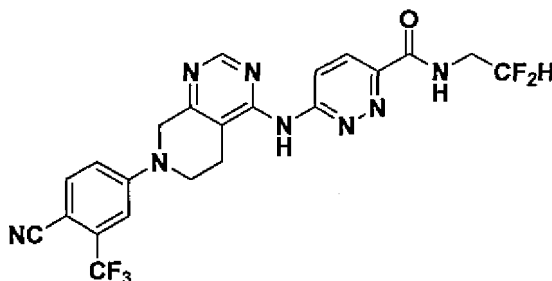
6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)nicotinamida



Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando 2,2-difluoroetilamina en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina y HATU y DIPEA en lugar de DMT-MM, se obtuvo el compuesto diana (rendimiento del 58 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,48 (1H, s), 8,90 (1H, t, J=5,8 Hz), 8,80 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,25-8,16 (2H, m), 7,84 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,42 (1H, s), 7,35 (1H, d, J=8,9 Hz), 6,10 (1H, t, J=56 Hz), 4,56 (2H, s), 3,83 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,66 (2H, m), 2,90 (2H, m) LRMS (ESI) m/z 504 [M+H] $^+$.

Ejemplo 28

6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)pirazin-3-carboxamida



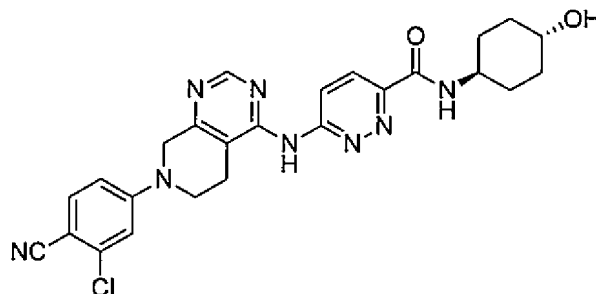
Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (5,0 mg) obtenido en el ejemplo de producción B en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-2, 2,2-difluoroetilamina en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina y HATU (8,6 mg) y DIPEA (8,1 μl) en lugar de DMT-MM, se obtuvo el compuesto diana (3,52 mg) (rendimiento del 62 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,22 (1H, s a), 9-26 (1H, t, J=6,2 Hz), 8,62 (1H, s), 8,44 (1H, d, J=9,6 Hz), 8,14 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,43 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=8,9 Hz), 6,14 (1H, t, J=56 Hz), 4,59 (2H, s), 3,85 (2H, m), 3,73 (2H, m), 2,96 (2H, m) LRMS (ESI) m/z 505 [M+H] $^+$.

Ejemplo 29

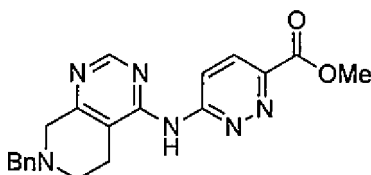
6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)pirazin-3-carboxamida

5



(Etapa 1)

10 Síntesis de 6-((7-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)pirazin-3-carboxilato de metilo



15 Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando 6-aminopirazin-3-carboxilato de metilo (353 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo y 7-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina disponible comercialmente (500 mg) en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-2, se obtuvo el compuesto diana (267 mg, 37 %).

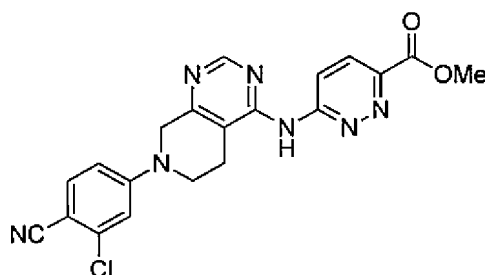
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,56 (1H, s), 8,52 (1H, d, J=9,5 Hz), 8,17 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,37 (1H, s), 7,59-7,32 (5H, m), 3,93 (3H, s), 3,68 (2H, s), 3,50 (2H, s), 2,83 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,74 (2H, t, J=5,5 Hz); LRMS (ESI) m/z 377 [M+H]⁺.

20

(Etapa 2)

25 Síntesis de 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)pirazin-3-carboxilato de metilo

25

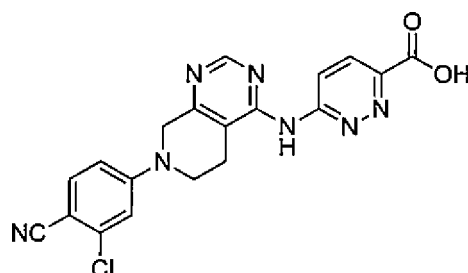


30 Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 1-1 para el compuesto (260 mg) obtenido en la etapa 1 y usando 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (322 mg) en lugar de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo, se obtuvo el compuesto diana (34 mg, 12 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,01 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,70 (1H, s), 8,24 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,56 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,40 (1H, s), 7,07 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,94 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 4,52 (2H, s), 4,06 (3H, s), 3,87 (2H, t, J=5,2 Hz), 3,04 (2H, t, J=5,2 Hz); LRMS (ESI) m/z 422 [M+H]⁺.

35 (Etapa 3)

Síntesis de ácido 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)pirazin-3-carboxílico

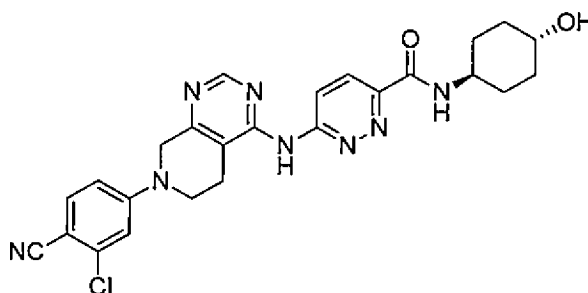


Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-2 y usando el compuesto (34 mg) obtenido en la etapa 2, se obtuvo el compuesto diana (27 mg, 82 %).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,33 (1H, s a), 8,65 (1H, s), 8,47 (1H, d, J=9,3 Hz), 8,16 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 4,55 (2H, s), 3,82 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,97 (2H, t, J=5,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 408 [M+H]⁺.

(Etapa 4)

10 Síntesis de 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)pirazin-3-carboxamida

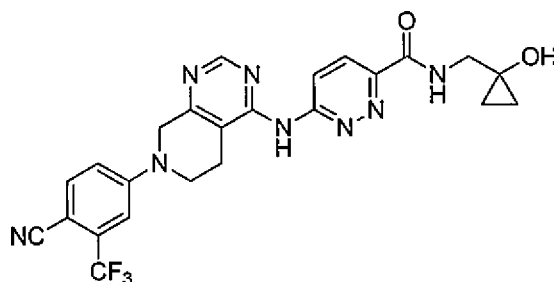


15 Haciendo reaccionar el compuesto obtenido en la etapa 3 y trans-4-aminociclohexanol de acuerdo con el ejemplo 11, se obtuvo el compuesto diana (5,6 mg, 50 %).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,14 (1H, s a), 8,67 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,63 (1H, s), 8,41 (1H, d, J=9,5 Hz), 8,12 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 4,60-4,52 (3H, m), 3,84-3,74 (3H, m), 2,95 (2H, t, J=5,3 Hz), 1,90-1,75 (4H, m), 1,56-1,45 (2H, m), 1,33-1,18 (3H, m); LRMS (ESI) m/z 505 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

25 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-((1-hidroxiciclopropil)metil)pirazin-3-carboxamida

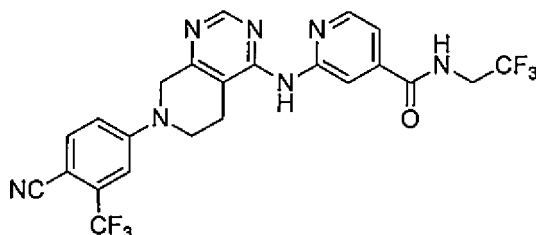


30 Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (20 mg) obtenido en el ejemplo de producción B y 1-(aminometil)ciclopropanol (34 mg), se obtuvo el compuesto diana (3,6 mg, 16 %).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,00 (1H, d, J=9,2 Hz), 8,74 (1H, s), 8,38 (1H, t, J=5,8 Hz), 8,31 (1H, d, J=9,2 Hz), 8,25-8,08 (1H, m), 7,72 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,27 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J=8,8, 2,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J=8,8, 2,3 Hz), 4,57 (2H, s), 3,92 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,69 (2H, d, J=5,8 Hz), 3,00 (2H, t, J=5,6 Hz), 0,95-0,89 (2H, m), 0,77-0,70 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 511 [M+H]⁺.

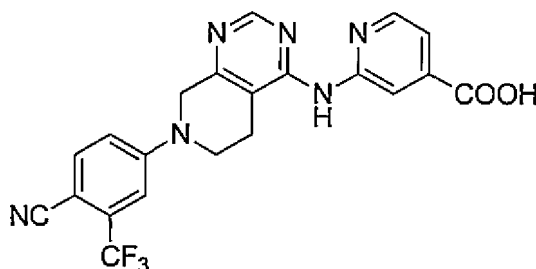
Ejemplo 31

2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)isonicotinamida



(Etapa 1)

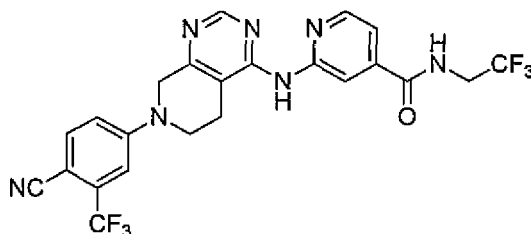
- 5 Síntesis de ácido 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)isonicotinico



- 10 Realizando la misma operación que en los ejemplos de referencia 2-1 y 2-2 y usando 2-aminoisonicotinato de etilo (135 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvo el compuesto diana (147 mg, rendimiento del 45 % en dos etapas).
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,35 (1H, s), 8,62 (2H, s), 8,48 (1H, d, J=5,0 Hz), 7,86 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 5,0, 1,1 Hz), 7,43 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 4,57 (2H, s), 3,85 (2H, t, J=5,4 Hz), 2,90 (2H, t, J=5,4 Hz); LRMS (ESI) m/z 441 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

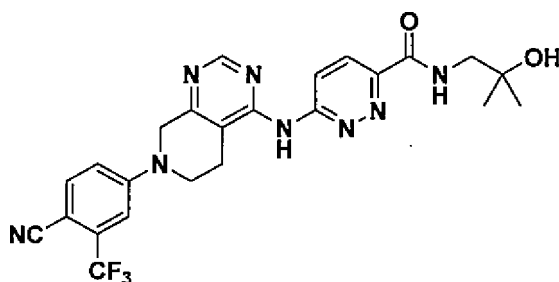
- 20 Síntesis de 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)isonicotinamida



- 25 Se disolvieron el compuesto (25 mg) obtenido en la etapa 1 y 2,2,2-trifluoroetilamina (11 mg) en DMF (1 ml) y se añadieron HATU (43 mg) y diisopropiletilamina (40 μl), seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua y se realizó tres veces extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (22 mg, 73 %).
 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,90 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,43 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,40 (1H, dd, J = 5,1, 1,5 Hz), 7,25 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,08 (1H, dd, J=8,8, 2,6 Hz), 6,71 (1H, t, J=5,9 Hz), 4,53 (2H, s), 4,18 (2H, m), 3,89 (2H, t, J=5,8 Hz), 2,89 (2H, t, J=5,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

- 35 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazin-3-carboxamida

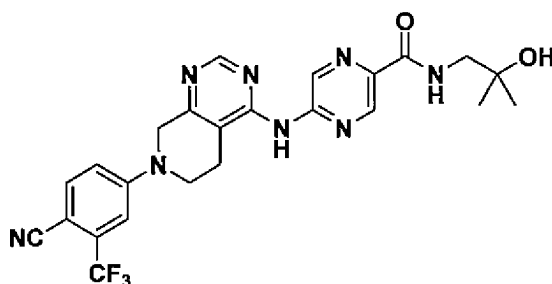


Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (20 mg) obtenido en el ejemplo de producción B en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-2, 1-amino-2-metilpropan-2-ol (4 mg) en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina y HATU (26 mg) y DIPEA (15 μ l) en lugar de DMT-MM, se obtuvo el compuesto diana (4,2 mg, 18 %).

RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,81 (1H, d, J=9,2 Hz), 8,65 (1H, s), 8,22 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,32 (1H, dd, J=2,6, 8,8 Hz), 4,64-4,54 (3H, m), 3,93 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,47 (2H, s), 3,02 (2H, t, J=5,5 Hz), 1,26 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33

5-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazin-2-carboxamida

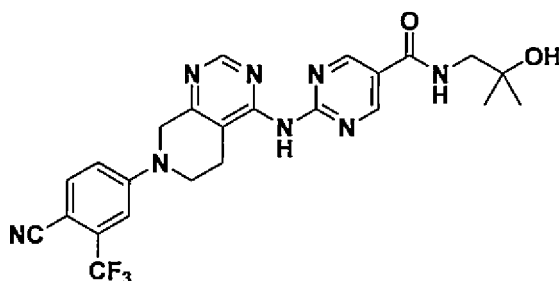


Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (10 mg) obtenido en el ejemplo de producción C en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-2 y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (8 mg) en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, se obtuvo el compuesto diana (6,4 mg, 55 %).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,04 (1H, s a), 9,35 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,29 (1H, t, J=6,2 Hz), 7,88 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,46 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J=2,2, 8,9 Hz), 4,72 (1H, s), 4,62 (2H, s), 3,87 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,34-3,30 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=5,5 Hz), 1,12 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 34

2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirimidin-5-carboxamida



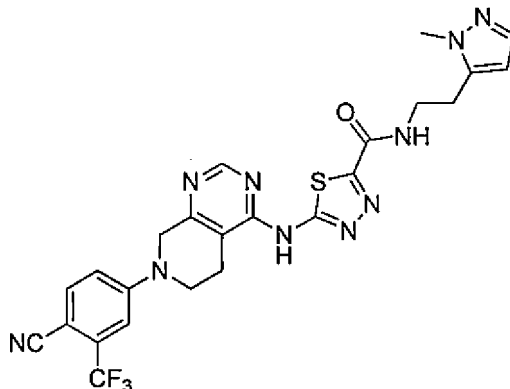
Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (5 mg) obtenido en el ejemplo de producción D en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-2 y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (4 mg) en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, se obtuvo el compuesto diana (3,2 mg, 53 %).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,42 (1H, s a), 8,95 (2H, s), 8,77 (1H, s), 8,42 (1H, t, J=6,2 Hz), 7,88 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,43 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,36 (1H, dd, J=2,1, 8,9 Hz), 4,67 (2H, s), 4,56 (1H, s), 3,79 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,24 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,77 (2H, t, J=5,5 Hz), 1,11 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 35

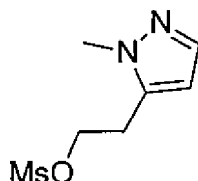
5-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

5



(Etapa 1)

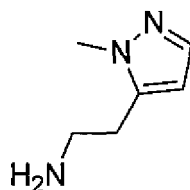
- 10 Síntesis de metanosulfonato de 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etilo



- 15 se disolvieron 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etanol (537 mg) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 14 y trietilamina (0,89 ml) en cloroformo (10 ml) y se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,4 ml) a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Después de añadir agua a la solución de reacción y extraer tres veces con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana en forma de un producto oleoso incoloro (930 mg).
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,42 (1H, d, J=1,7 Hz), 6,14 (1H, d, J=1,7 Hz), 4,44 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,85 (3H, s), 3,11 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,95 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 205 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

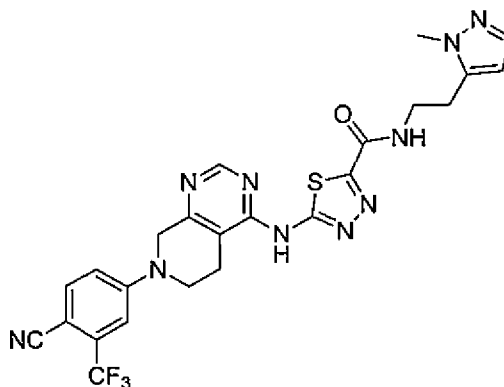
- 25 Síntesis de 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etanamina



- 30 El compuesto (443 mg) obtenido en la etapa 1 se disolvió en DMF y se le añadió azida sódica (705 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró. Los residuos obtenidos se disolvieron en metanol (8 ml) y se añadió paladio al 10 %/carbono (50 mg, que contenía un 50 % de agua), seguido de agitación durante una noche a presión atmosférica en atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Hyflo Super-Cel y el disolvente se concentró para obtener el compuesto diana (180 mg, 76 %).
- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,42 (1H, J = 1,7 Hz), 6,10 (1H, d, J=1,7 Hz), 3,84 (3H, s), 3,57 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,90 (2H, t, J=7,1 Hz); LRMS (ESI) m/z 126 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

- 40 Síntesis de 5-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

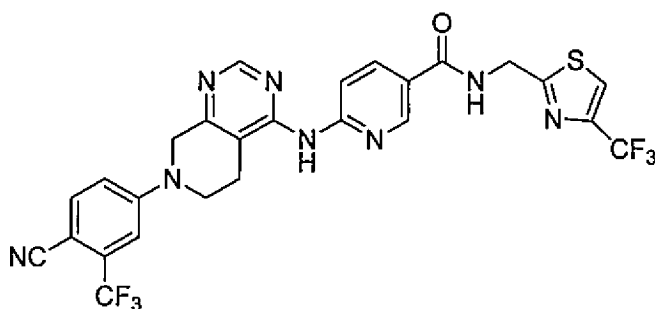


- 5 El compuesto (17 mg) obtenido en la etapa 2 y el compuesto (30 mg) obtenido en el ejemplo de producción E se disolvieron en DMF y se añadió EDC -HCl (25 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (18 mg), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (17 mg, 46 %).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,49 (1H, t, J=5,9 Hz), 7,39 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,24 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 6,11 (1H, d, J=1,8 Hz), 4,59 (2H, s), 3,91-3,71 (4H, m), 3,83 (3H, s), 3,07-2,94 (4H, m); LRMS (ESI), m/z 555 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

15

6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-((4-(trifluorometil)thiazol-2-il)metil)nicotinamida



20

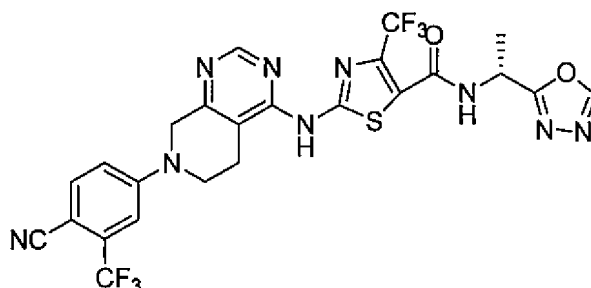
Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (30 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 2-2 y clorhidrato de 4-(trifluorometil)thiazol-2-il)metanamina (16 mg) en vez de 2,2,2-trifluoroetilamina y añadiendo HATU (39 mg) y DIPEA (18 mg) en lugar de DMT-MM, se obtuvieron 20 mg del compuesto diana (rendimiento del 48 %).

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,53 (1H, m), 8,84 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,24 (2H, m), 8,11 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,37 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,78 (2H, d, J=6,2 Hz), 4,58 (2H, s), 3,84 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,92 (2H, t, 5,5 Hz); LRMS (ESI) m/z 605 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

30

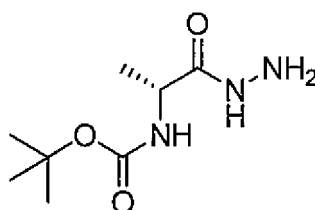
(R)-N-(1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-(trifluorometil)thiazol-5-carboxamida



(Etapa 1)

Síntesis de (1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo

5



Se disolvió éster metílico de Boc-D-alanina (2,0 g) en etanol (50 ml) y se le añadió hidrazina monohidrato (0,6 ml), seguido de agitación durante una noche. Tras completarse la reacción, se añadieron acetato de etilo y agua para el fraccionamiento. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, el filtrado se concentró y se secó y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 500 mg del compuesto diana (rendimiento del 25 %).

10

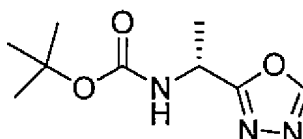
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,96 (1H, s a), 6,83 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,16 (2H, s a), 3,91 (1H, t, 7,2 Hz), 1,36 (9H, s), 1,13 (3H, d, J=7,0 Hz); LRMS (ESI) m/z 204 [M+H]⁺.

15

(Etapa 2)

Síntesis de (1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

20



El compuesto obtenido en la etapa 1 se disolvió en ortoformiato de trietilo (11 ml) y se agitó durante una noche a 150 °C. Después de la reacción, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (960 mg) (rendimiento del 82 %).

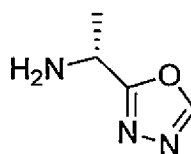
25

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,15 (1H, s), 7,62 (1H, m), 4,87 (1H, m), 1,45 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,38 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 157 [M-*terc* butilo+H]⁺.

30

(Etapa 3)

Síntesis de (R)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etanamina



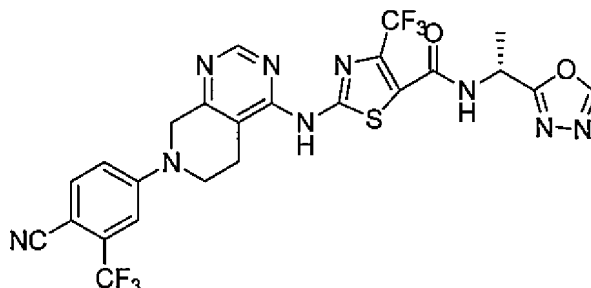
35

El compuesto (200 mg) obtenido en la etapa 2 se disolvió en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (4.7 ml) y se agitó durante 1 hora a 150 °C con irradiación por microondas. Después de enfriar, se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana en forma de un producto oleoso (96 mg) (rendimiento del 91 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,13 (1H, s), 4,18 (1H, m), 2,12 (2H, s a), 1,38 (3H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 114 [M+H]⁺.

40 (Etapa 4)

Síntesis de (R)-N-(1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida



5

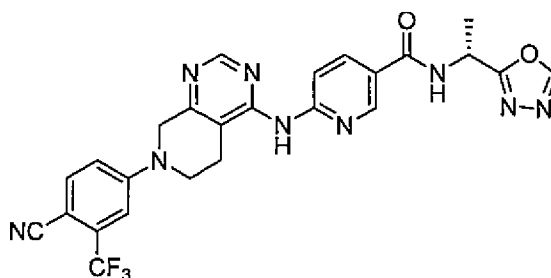
Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (45 mg) obtenido en el ejemplo 26 (etapa 2) en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-2 y (R)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etanamina (17 mg), obtenido en la etapa 3, en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, se obtuvieron 29 mg del compuesto diana (rendimiento del 55 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,38 (1H, d, J=6,8 Hz), 9,19 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,43 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=8,9 Hz), 5,33 (1H, t, J=7,2 Hz), 4,56 (2H, s), 3,84 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,90 (2H, m), 1,55 (3H, d, J=7,5 Hz) LRMS (ESI) m/z 610 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 38

15

(R)-N-(1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida



20

Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (30 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 2-2 y el compuesto (15 mg) obtenido en la etapa 3 del ejemplo 37 en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, se obtuvieron 12 mg del compuesto diana (rendimiento del 33 %).

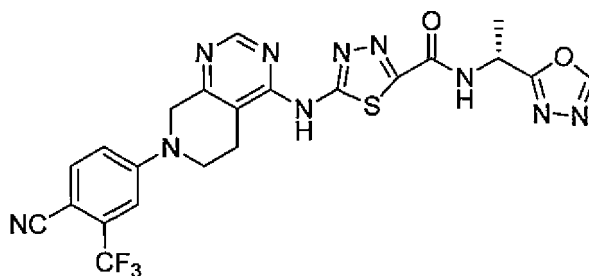
25

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,50 (1H, s), 9,18-9,11 (2H, m), 8,80 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,24-8,17 (2H, m), 7,84 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,42 (1H, s), 7,35 (1H, d, J=8,9 Hz), 5,42 (1H, m), 4,56 (2H, s), 3,83 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,90 (2H, m), 1,60 (3H, d, J=6,8 Hz) LRMS (ESI) m/z 536 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

30

(R)-N-(1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



35

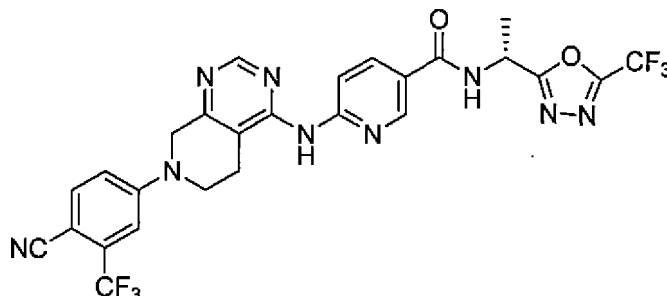
Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto obtenido en el ejemplo de producción E en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-2 y el compuesto obtenido en la etapa 3 del ejemplo 37 en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, se obtuvo el compuesto diana (rendimiento del 44 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,74 (1H, d, J=7,5 Hz), 9,15 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,43 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=8,9 Hz), 5,41 (1H, m), 4,59 (2H, s), 3,85 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,94 (2H, m), 1,62 (3H, d, J=7,5 Hz)

LRMS (ESI) m/z 543 $[M+H]^+$.

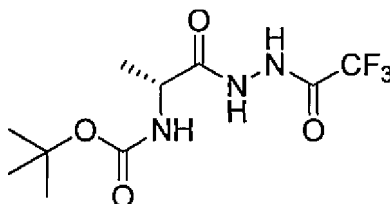
Ejemplo 40

- 5 (R)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropiridof[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(1-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)nicotinamida



- 10 (Etapa 1)

Síntesis de (1-oxo-1-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazinil)propan-2-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo



- 15

El compuesto (400 mg) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 37 se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y después se añadió DIPEA (0,77 ml). En atmósfera de nitrógeno, se enfrió a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,56 ml). La temperatura de la solución de mezcla se incrementó gradualmente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retiró mediante concentración a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y agua se añadieron para el fraccionamiento. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, el filtrado se concentró y se secó y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 236 mg del compuesto diana (rendimiento del 40 %).

- 20

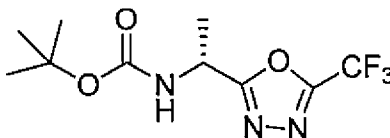
RMN ^1H (CDCl_3) δ 4,90 (1H, m), 4,28 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,42 (3H, d, $J=7,0$ Hz); LRMS (ESI) m/z 243 $[M\text{-}tert\text{-butil}+H]^+$.

- 25

(Etapa 2)

Síntesis de (1-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)carbamato de (R)-*tert*-butilo

- 30



A una suspensión en acetonitrilo (7,7 ml) del compuesto (230 mg) obtenido en la etapa 1 se le añadió DIPEA (780 μl) y trifetilfosfina (830 mg), seguido de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después de añadirse hexafluoroetano (420 mg), se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y agua a los residuos para el fraccionamiento. Después de la extracción, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, el filtrado se concentró y se secó y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 142 mg del compuesto diana (rendimiento del 65 %).

- 35

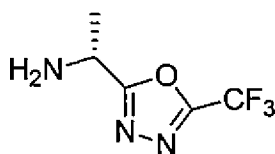
RMN ^1H (CDCl_3) δ 5,18-5,11 (2H, m), 1,80-1,60 (3H, m), 1,45 (9H, s)

- 40

(Etapa 3)

Síntesis de (R)-1-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etanamina

- 45

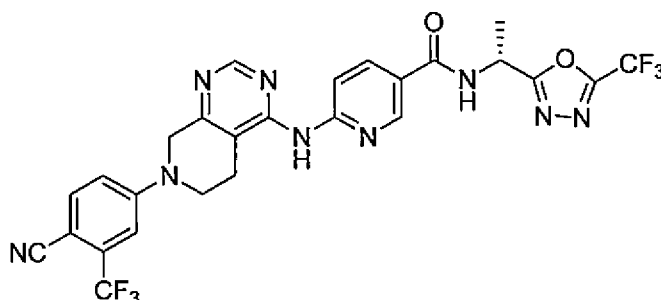


El compuesto (140 mg) obtenido en la etapa 2 se disolvió en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (2.5 ml) y se agitó durante 1 hora a 150 °C con irradiación por microondas. Después de enfriar, se llevó a cabo concentración a presión reducida para obtener el compuesto diana en forma de un producto oleoso (99 mg, rendimiento del 99 %).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,47-4,36 (3H, m), 1,63 (3H, d, J=7,0 Hz)

(Etapa 4)

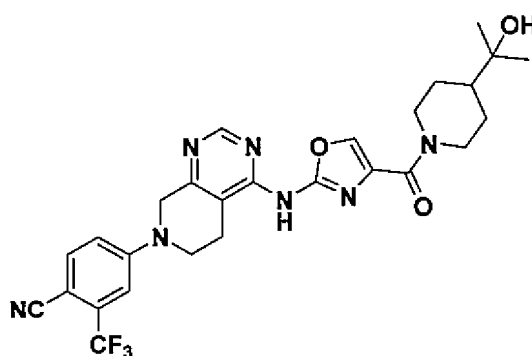
10 Síntesis de (R)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(1-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)nicotinamida



15 Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto obtenido en la etapa 3 en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, se obtuvo el compuesto diana (41 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,53 (1H, s a), 9,22 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,82 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,25-8,15 (2H, m), 7,86 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,44 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,36 (1H, dd, J=9,0 Hz, 2,4 Hz), 5,50 (1H, cd, J=7,3 Hz, 7,1 Hz), 4,58 (2H, s), 3,85 (2H, m), 2,92 (2H, m), 1,66 (3H, d, J=7,1 Hz), LRMS (ESI) m/z 604 [M+H]⁺

20 Ejemplo 41

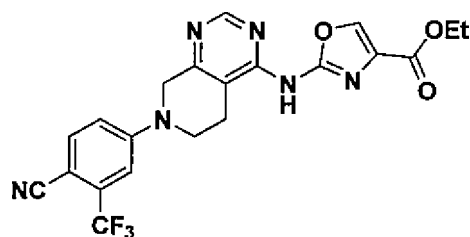
4-(4-((4-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-carbonil)oxazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



25

(Etapa 1)

30 Síntesis de 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)oxazol-4-carboxilato de etilo

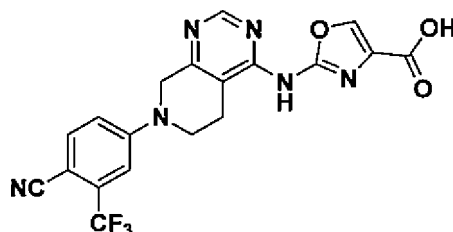


Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando éster etílico del ácido 2-aminooxazol-4-carboxílico (387 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo y manteniendo la reacción durante 20 minutos a 160 °C con irradiación por microondas en lugar de agitación durante una noche a 80 °C, se obtuvo el compuesto diana (570 mg, 60 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,30 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,69 (1H, d, 8,9 Hz), 7,23 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 4,47-4,34 (4H, m), 3,74 (2H, t, 5,5 Hz), 2,96 (2H, t, J=5,5 Hz), 1,39 (3H, t, J=7,2 Hz); LRMS (ESI) m/z 459 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

Síntesis de ácido 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahipirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)oxazol-4-carboxílico

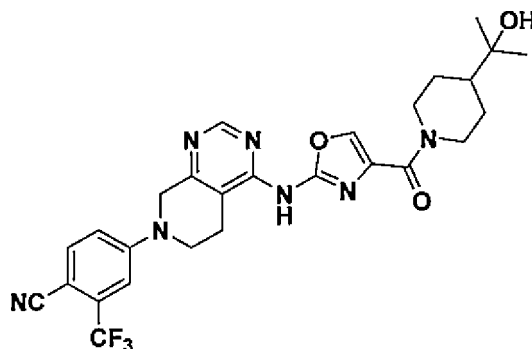


Se suspendió el compuesto (550 mg) obtenido en la etapa 1 en etanol (10 ml) y se añadieron 2,0 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico (4,8 ml), seguido de agitación durante 6 horas a 60 °C. La solución de reacción se concentró y se diluyó con agua destilada. Usando 2,0 mol/l de ácido clorhídrico, se ajustó el pH a aproximadamente 5. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto diana (495 mg, 96 %).

LRMS (ESI) m/z 431 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

Síntesis de 4-(4-((4-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-carbonil)oxazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

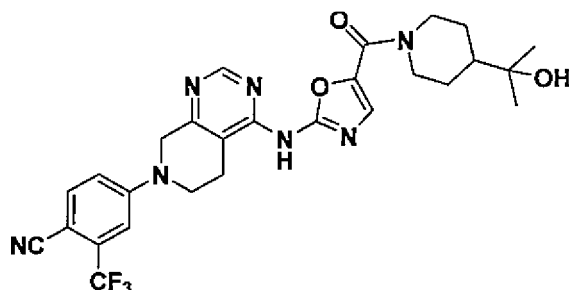


Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (15 mg) obtenido en la etapa 2 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-2, 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol (6 mg) en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina y HATU (20 mg) y DIPEA (12 μl) en lugar de DMT-MM, se obtuvo el compuesto diana (4,8 mg, 25 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,40 (1H, s), 7,99 (1H, s a), 7,95-7,85 (1H, m), 7,77 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 4,75-4,60 (2H, m), 4,48 (2H, s a), 3,84-3,80 (2H, m), 3,32-3,24 (2H, m), 2,90-2,65 (3H, m), 1,95-1,80 (2H, m), 1,66-1,58 (1H, m), 1,41-1,25 (2H, m), 1,17 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 556 [M+H]⁺.

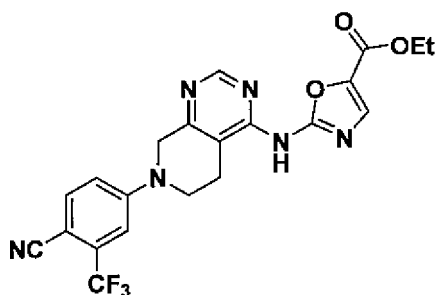
Ejemplo 42

4-(4-((5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-carbonil)oxazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



5 (Etapa 1)

Síntesis de 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)oxazol-5-carboxilato de etilo



10

Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando éster etílico del ácido 2-aminoxazol-5-carboxílico (276 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo y manteniendo la reacción durante 25 minutos a 160 °C con irradiación por microondas en lugar de agitación durante una noche a 80 °C, se obtuvo el compuesto diana (180 mg, 27 %).

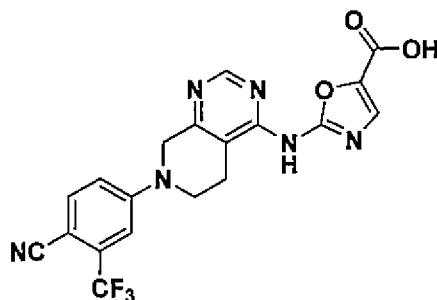
15

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,28 (1H, s), 7,68-7,77 (3H, s), 7,23 (1H, d, 2,6 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 4,45-4,36 (4H, m), 3,75 (2H, t, 5,7 Hz), 2,98 (2H, t, J=5,7 Hz), 1,39 (3H, t, J=7,2 Hz); LRMS (ESI) m/z 459 [M+H]⁺.

20 (Etapa 2)

20

Síntesis de ácido 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)oxazol-5-carboxílico



25

Realizando la misma operación que en la etapa 2 del ejemplo 41 y usando el compuesto (180 mg) obtenido en la etapa 1 de este ejemplo en lugar del compuesto obtenido en la etapa 1 del ejemplo 41, se obtuvo el compuesto diana (137 mg, 81 %).

30

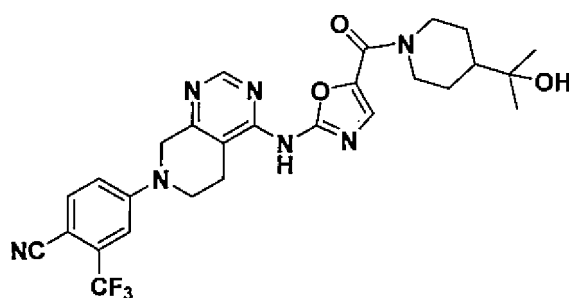
LRMS (ESI) m/z 431 [M+H]⁺.

30

(Etapa 3)

Síntesis de 4-(4-((5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-carbonil)oxazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

35

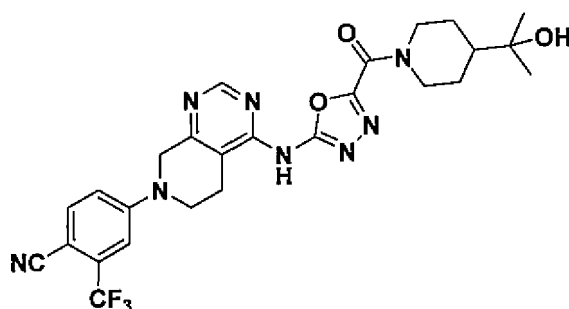


Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (25 mg) obtenido en la etapa 2 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-2, 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol (10 mg) en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina y HOBt (10 mg) y WSC (13 mg) en lugar de DMT-MM, se obtuvo el compuesto diana (8,6 mg, 27 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,26 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,60 (1H, s), 7,29-7,21 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 4,75-4,60 (2H, m), 4,42 (2H, s), 3,75 (2H, t, J=5,7 Hz), 3,06-2,92 (2H, m), 1,94-1,86 (2H, m), 1,61 (2H, dt, J = 2,9, 12,1 Hz), 1,39-1,16 (9H, m); LRMS (ESI) m/z 556 [M+H]⁺.

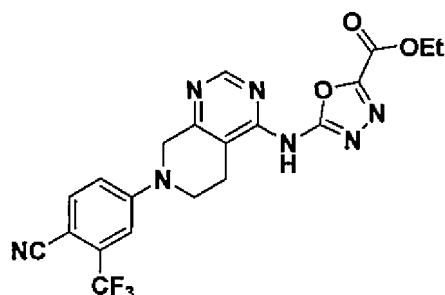
Ejemplo 43

4-(4-((5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-carbonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



(Etapa 1)

Síntesis de 5-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo



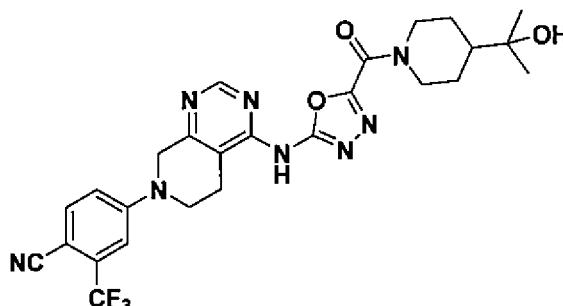
Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando éster etílico del ácido 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (418 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo y manteniendo la reacción durante 30 minutos a 150 °C por irradiación por microondas en lugar de agitación durante una noche a 80 °C, se obtuvo el compuesto diana (120 mg, 15 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,59 (1H, s), 7,88 (1H, d, 8,8 Hz), 7,46 (1H, d, 2,6 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 4,55 (2H, s), 4,40 (2H, c, 7,0 Hz), 3,83 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,80 (2H, t, J=5,9 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,0 Hz); LRMS (ESI) m/z 460 [M+H]⁺.

(Etapa 2)

Síntesis de 4-(4-((5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-carbonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-

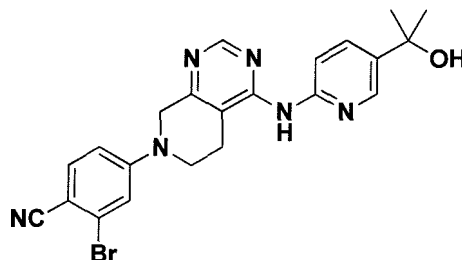
d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



- 5 El compuesto (30 mg) obtenido en la etapa 1 se disolvió en etanol (2 ml) y THF (2 ml) y se le añadió 1,0 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico (130 μ l), seguido de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió con hielo y se ajustó para tener un pH de aproximadamente 5 usando 1,0 mol/l de ácido clorhídrico, seguido de concentración y secado. El sólido obtenido se disolvió en metanol (1 ml) y DMF (1 ml) y se añadió 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol (11 mg) y DMT-MM (21 mg), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol (10 mg) y DMT-MM (88 mg) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y los precipitados se recogieron por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (5,0 mg, 14 %).
- 10 RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 8,56 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,46 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 4,69- 4,43 (4H, m), 4,20 (1H, s), 3,81 (2H, t, J=5,7 Hz) 3,17-3,04 (1H, m), 2,85-2,61 (3H, m), 1,80 (2H, t, J=12,8 Hz), 1,57- 1,45 (1H, m), 1,31-1,12 (2H, m), 1,03 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 557 [M+H] $^+$.
- 15

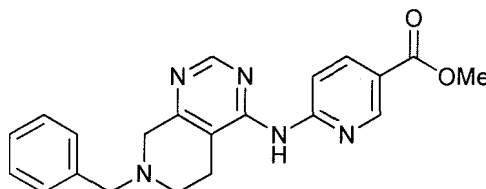
Ejemplo 44

- 20 2-bromo-4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



(Etapa 1)

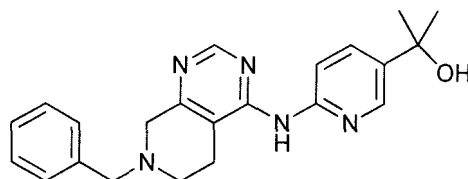
- 25 Síntesis de 6-((7-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il) amino) nicotinato de metilo



- 30 De acuerdo con el ejemplo de referencia 2-1, se suspendieron 7-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina (5,37 g), 6-aminonicotinato de metilo (3,45 g) disponible comercialmente, Pd(dba) $_2$ (1,19 g), dppf (1,15 g) y carbonato potásico (5,70 g) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) y se agitó durante 1 hora a 83 $^{\circ}$ C en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se le añadió agua (400 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se suspendió y se lavó con metanol/agua (3/1, 60 ml), seguido de suspensión y lavado con tolueno (60 ml). Después de secar por calentamiento, se obtuvo el compuesto diana (5,18 g, rendimiento del 67 %).
- 35 RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 9,39 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,32 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,40- 7,20 (5H, m), 3,86 (3H, s), 3,69 (2H, s), 3,48 (2H, s), 2,80-2,70 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 376 [M+H] $^+$.

(Etapa 2)

Síntesis de 2-(6-((7-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol



5

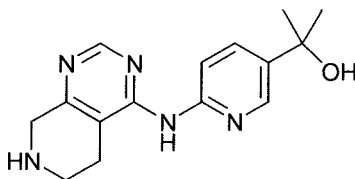
En atmósfera de nitrógeno, el compuesto (5,0 g) obtenido en la etapa 1 se suspendió en THF (16 ml) y, con enfriamiento con hielo, se le añadió una solución de THF (47 ml) de 1 mol/l de bromuro de metilmagnesio gota a gota durante 5 minutos. Después de completar la adición gota a gota, la temperatura se elevó a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3,5 horas. La solución de reacción se volvió a enfriar con enfriamiento en hielo y se le añadió 2 mol/l de ácido clorhídrico (24 ml) a una temperatura de 20 °C o menos. Los materiales insolubles se eliminaron por Celite y la capa oleosa obtenida por filtración a través de lecho se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al producto oleoso obtenido se le añadió m-xileno (25 ml) y se agitó con enfriamiento en hielo para precipitar el sólido. El producto precipitado se recogió por filtración, seguido de secado por calentamiento para obtener el compuesto diana (2,44 g, rendimiento del 49 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,78 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,40 (1H, d, J=4,0 Hz), 8,07 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,40-7,25 (5H, m), 5,14 (1H, s), 3,68 (2H, s), 3,43 (2H, s), 2,80-2,65 (4H, m), 1,45 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 376 [M+H]⁺

20

(Etapa 3)

Síntesis de 2-(6-((5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol



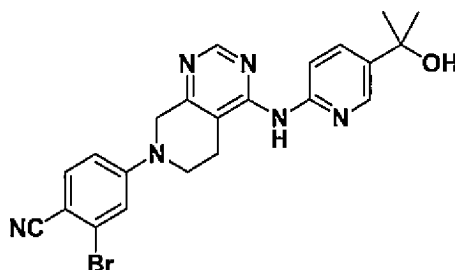
25

El compuesto (1,0 g) obtenido en la etapa 2 se disolvió en etanol (10 ml) y se le añadió paladio al 10 %/carbono (50 % de producto húmedo, 600 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 7 horas en atmósfera de hidrógeno. Los materiales insolubles se eliminaron por Celite y el filtrado se concentró. Al producto oleoso obtenido se le añadió metil isobutil cetona (12 ml) y los precipitados se obtuvieron por enfriamiento. El sólido se recogió por filtración, se secó y se calentó a presión reducida para obtener los precipitados, que se recogieron por filtración para obtener el compuesto diana (576 mg, rendimiento del 76 %).

30

(Etapa 4)

Síntesis de 2-bromo-4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



40

El compuesto (20 mg) obtenido en la etapa 3, se disolvieron 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (21 mg), y carbonato potásico (15 mg) en DMSO (0,2 ml) y se agitó a 125 °C durante 25 minutos con irradiación por microondas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de HPLC preparativa y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana en forma de un producto amorfo en color blanco (15 mg, 46 %).

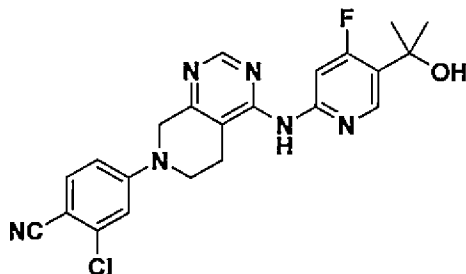
45

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,67 (1H, s), 8,47 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,42 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,36 (1H, s a), 7,17 (1H, d, J=2,6 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 4,45 (2H, s), 3,81 (2H, t,

J=5,9 Hz), 2,83 (2H, t, J=5,7 Hz), 1,62 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 465 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

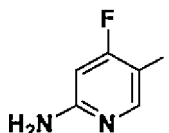
5 2-cloro-4-(4-((4-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



(Etapa 1)

10

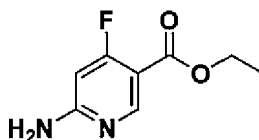
Síntesis de 4-fluoro-5-yodopiridin-2-amina



15 Se disolvió 4-fluoropiridin-2-amina (1.20 g) en acetonitrilo (24 ml) y se añadió N-yodosuccinimida (2.41 g) con enfriamiento en hielo y condiciones de bloqueo de luz, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró la solución de reacción obtenida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 132 mg (5 %) del compuesto diana en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 (Etapa 2)

Síntesis de 6-amino-4-fluoropiridin-3-carboxilato de etilo



25

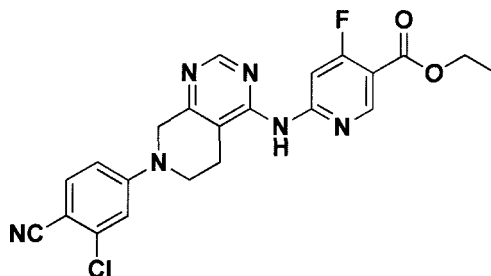
Se suspendieron el compuesto (132 mg) obtenido en la etapa 1, acetato de paladio (II) (31 mg), dppf (77 mg) y trietilamina (0,23 ml) en etanol (26 ml) y se agitó a 60 °C durante dos días y noches en atmósfera de monóxido de carbono (0,5 MPa). La solución de reacción se concentró a presión reducida y se le añadió acetato de etilo (20 ml) y agua destilada (20 ml), seguido de filtración a través de Celite. La capa orgánica se lavó con agua destilada y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró y se secó. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 67 mg (66 %) del compuesto diana en forma de un sólido blanco grisáceo.

30

(Etapa 3)

35

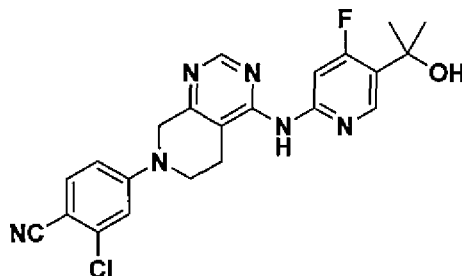
Síntesis de 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoronicotinato de etilo



Se suspendieron el compuesto (139 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-3, el compuesto (60 mg) obtenido en la etapa 2, Pd2(dba)3 (30 mg), XantPhos (38 mg) y carbonato de cesio (318 mg) en dioxano (1,2 ml) y se agitó durante 4 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 14 mg (9 %) del compuesto diana en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 4)

10 Síntesis de 2-cloro-4-(4-((4-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



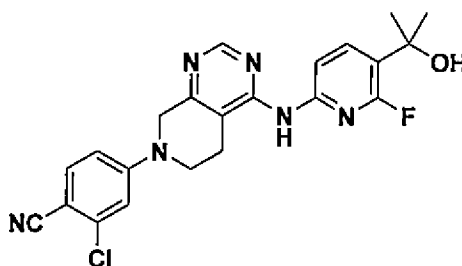
15 El compuesto (14 mg) obtenido en la etapa 3 se disolvió en THF (1.4 ml) y se le añadió bromuro de metil magnesio (3 mol/l de solución de éter dietílico, 0.11 ml) en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (3 ml), seguido de extracción tres veces con cloroformo. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio, los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Los residuos obtenidos se purificaron por columna de cromatografía de HPLC preparativa de fase inversa para obtener 2,1 mg (16 %)

20 del compuesto diana en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,70 (1H, s), 8,47 (1H, d, J=11,0 Hz), 8,37 (1H, d, J=14,3 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,45 (1H, s), 6,99 (1H, d, J=2,6 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 4,47 (2H, s), 3,81 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,83 (2H, t, J=5,7 Hz), 1,67 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 439 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 46

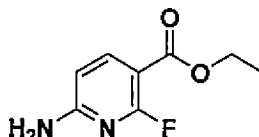
2-cloro-4-(4-((6-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



30

(Etapa 1)

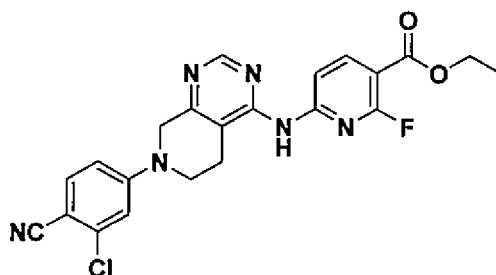
35 Síntesis de 6-amino-2-fluoronicotinato de etilo



40 Realizando la misma operación que en la etapa 2 del ejemplo 5 y usando etanol en lugar de metanol, se obtuvo el compuesto diana.

(Etapa 2)

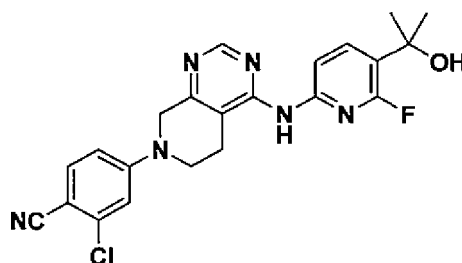
6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoronicotinato de etilo



Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y el compuesto obtenido en la etapa 1, se obtuvo el compuesto diana.

5 (Etapa 3)

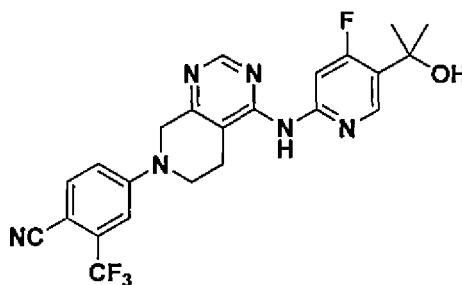
2-cloro-4-(4-((6-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



10 Realizando la misma operación que en la etapa 4 del ejemplo 45 y usando el compuesto (30 mg) obtenido en la etapa 3, se obtuvo el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco (4,2 mg, 14 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,70 (1H, s), 8,39 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 10,6, 8,4 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,00 (1H, d, J=2,6 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 4,47 (2H, s), 3,81 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,80 (2H, t, J=5,7 Hz), 1,65 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 439 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

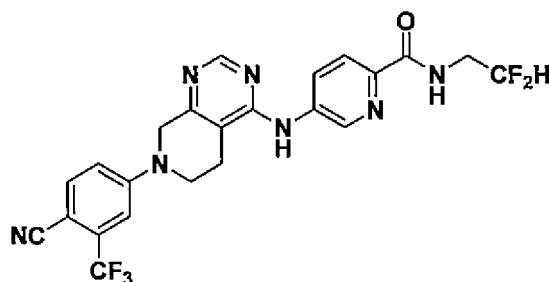
20 4-(4-((4-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



25 Realizando la misma operación que en el ejemplo 46 y usando 6-amino-4-fluoronicotinato de etilo, el cual se había sintetizado de acuerdo con la etapa 2 del ejemplo 5 usando 4-fluoropiridin-2-amina en lugar de 6-fluoropiridin-2-amina y usando el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-3, se obtuvo el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco (21,3 mg, 20 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,70 (1H, s), 8,47 (1H, d, J=11,0 Hz), 8,37 (1H, d, J=14,3 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,45 (1H, s a), 7,25 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 4,47 (2H, s), 3,80 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,83 (2H, t, J=5,8 Hz), 1,67 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 473 [M+H]⁺.

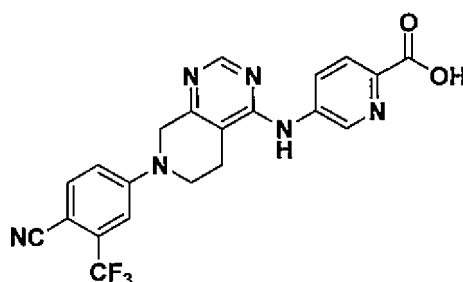
Ejemplo 48

35 5-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)picolinamida



(Etapa 1)

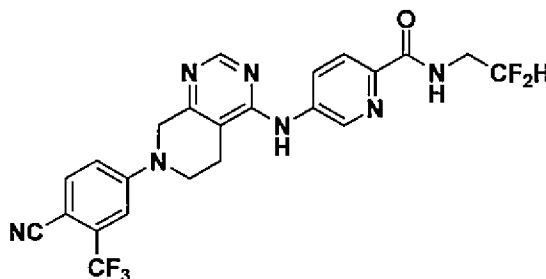
- 5 Síntesis de ácido 5-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il) amino)piridin-3-il)picolinico



- 10 Realizando la misma operación que en los ejemplos de referencia 2-1 y 2-2 y usando 5-aminopicolinato de metilo (540 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvo el compuesto diana (496 mg, rendimiento del 38 % en dos etapas).

(Etapa 2)

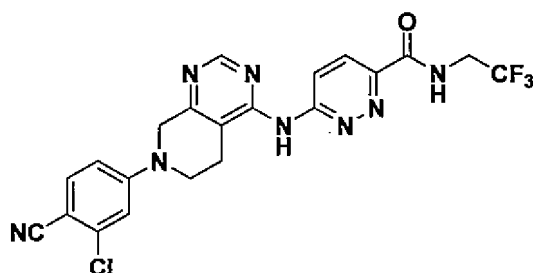
- 15 Síntesis de 5-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)piridin-3-il)picolinamida



- 20 Realizando la misma operación que en el ejemplo 11 y usando el compuesto (40 mg) obtenido en la etapa 1 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2-2, HATU (69 mg) y DIPEA (63 ul) en lugar de DMT-MM y 2,2-difluoroetilamina en lugar de 2,2,2-trifluoroetilamina, se obtuvo el compuesto diana (24 mg) (rendimiento del 52 %).
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,13 (s a, 1H), 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,94 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (d a, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 5,94-6,33 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,90 (t a, J = 5,5 Hz, 2H), 3,63-3,74 (m, 2H), 3,25 (s a, 1H), 2,87 (t, J = 5,5 Hz, 2H); LRMS (ESI) m/z 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

- 30 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazin-3-carboxamida



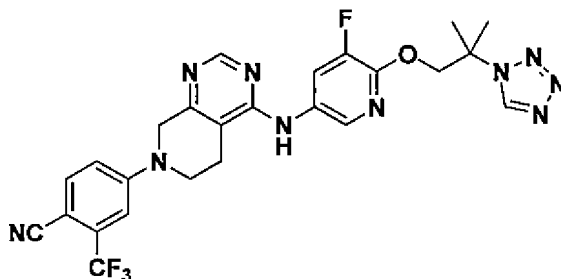
Haciendo reaccionar el compuesto (9,0 mg) obtenido en la etapa 3 del ejemplo 29 con 2,2,2-trifluoroetilamina (4,4 mg) de acuerdo con el ejemplo 29, se obtuvo el compuesto diana (7,0 mg, 65 %).

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,27 (s a, 1H), 9,58 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,47 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,06-4,17 (m, 2H), 3,82 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,97 (t a, J = 5,6 Hz, 2H); LRMS (ESI) m/z 489 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

10

4-(4-((5-fluoro-6-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



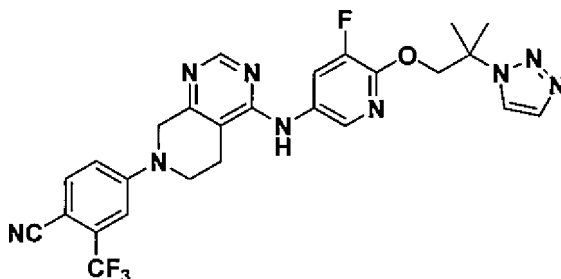
15

Realizando la misma operación que en el ejemplo 15 y usando 2-cloro-3-fluoro-5-nitropiridina (100 mg) en lugar de 2-cloro-5-nitropiridina y 2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propan-1-ol (97 mg) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 16 en lugar de 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol, se obtuvo el compuesto diana (40 mg, 49 %).

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,88 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,78 (t a, J = 5,5 Hz, 2H), 1,77 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 555 [M+H]⁺.

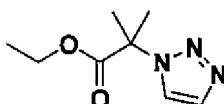
Ejemplo 51

- 25 4-(4-((5-fluoro-6-(2-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)piridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



30 (Etapa 1)

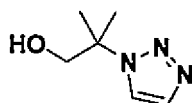
Síntesis de 2-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de etilo



Se disolvió 2-azida-2-metilpropanoato de etilo (3,1 g) en tolueno (190 ml) y se le añadió etiltrimetilsilano (13 ml), seguido de agitación a 130 °C durante 36 horas. La solución de reacción se concentró y se secó y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un producto oleoso en bruto (2,16 g). El producto oleoso obtenido se disolvió en THF (20 ml) y se le añadió una solución en THF (9,8 ml) de 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio, seguido de agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió una solución en THF (3,0 ml) de 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio, seguido de agitación durante 7 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró y se secó. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto diana (500 mg, 42 %).

(Etapa 2)

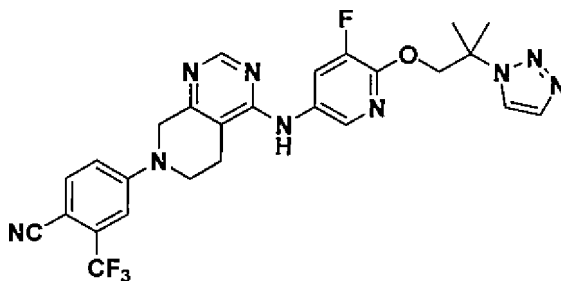
15 Síntesis de 2-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol



El compuesto (420 mg) obtenido en la etapa 1 se disolvió en THF (10 ml) y después se añadió una solución en THF (10 ml) de hidróxido de litio y aluminio (130 mg) con enfriamiento en hielo. Después de agitar durante 2 horas con enfriamiento en hielo, se añadieron gota a gota al mismo agua (132 µl), 1,0 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico (132 µl) y agua (400 µl). La solución de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se secó y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto diana (240 mg, 74 %).

(Etapa 3)

Síntesis de 4-(4-((5-fluoro-6-(2-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)piridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

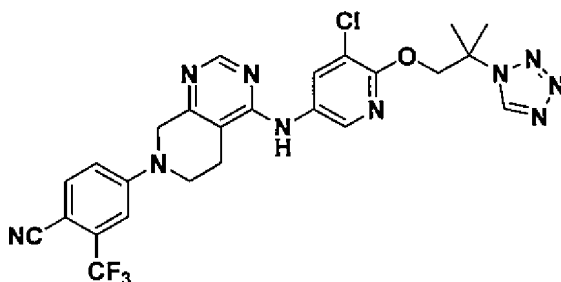


Realizando la misma operación que en el ejemplo 15 y usando 2-cloro-3-fluoro-5-nitropiridina (100 mg) en lugar de 2-cloro-5-nitropiridina y 2-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol (80 mg) obtenido en la etapa 2 en lugar de 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol, se obtuvo el compuesto diana (54 mg, 66 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,82 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,05 (dd, J = 12,3, 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,52 (s a, 2H), 3,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,78 (t a, J = 5,6 Hz, 2H), 1,73 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 554 [M+H]⁺.

40 **Ejemplo 52**

4-(4-((5-cloro-6-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



45

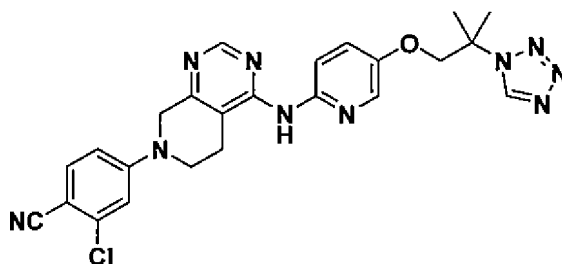
Realizando la misma operación que en el ejemplo 15 y usando 2,3-dicloro-5-nitropiridina (100 mg) en lugar de 2-cloro-5-nitropiridina y 2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propan-1-ol (88 mg) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 16 en lugar de 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol, se obtuvo el compuesto diana (33 mg, 39 %).

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,52 (s a, 2H), 3,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,78 (t a, J = 5,6 HZ, 2H), 1,79 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 571 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

10

2-cloro-4-(4-((5-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



15

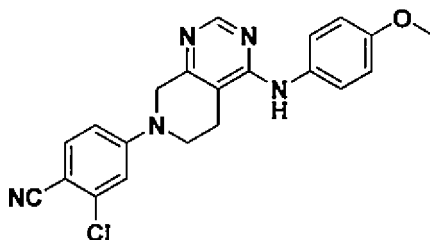
Realizando la misma operación que en la etapa 4 del ejemplo 17 y usando el compuesto (42 mg) obtenido en la etapa 3 del ejemplo 17 y el compuesto (50 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-3 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-2, se obtuvo el compuesto diana (27 mg, 33 %).

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,97 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 4,45 (s a, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,80 (t a, J = 5,6 Hz, 2H), 1,77 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 503 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

25

2-cloro-4-(4-((4-metoxifenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



30

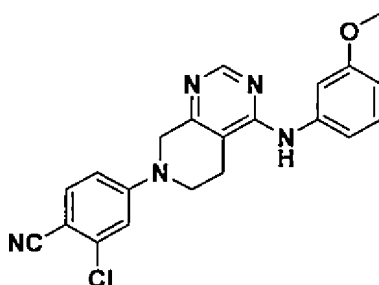
Se suspendieron el sólido (5,0 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-3, 4-metoxianilina (11 g) y ácido (+)-10-canforsulfónico (3,8 mg) en 2-propanol (1 ml) y, con irradiación por microondas, se agitó durante 1 hora a 120 °C. La solución de reacción se concentró y se secó en corriente de hidrógeno y los residuos se purificaron por cromatografía en columna de HPLC preparativa de fase inversa y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana (1,7 mg, 26 %).

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,54 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,41 (2H, d a, J=8,8 Hz), 6,99 (1H, s), 6,93 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,84 (1H, d a, J=9,2 Hz), 6,34 (1H, s a), 4,45 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,78-3,84 (2H, m), 2,73 (2H, s a); LRMS (ESI) m/z 392 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

40

2-cloro-4-(4-((3-metoxifenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo

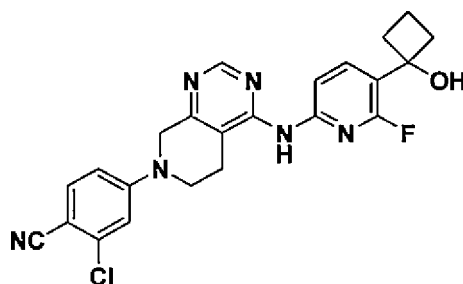


El sólido (12 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-3,3-metoxianilina (15 mg) y ácido (+)-10-canforsulfónico (5,3 mg) se suspendieron en *tert*-butanol (1 ml) y, con irradiación por microondas, se agitó durante 45 minutos a 115 °C. La solución de reacción se concentró y se secó en corriente de hidrógeno y los residuos se purificaron por columna de cromatografía de HPLC preparativa de fase inversa y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana (5,5 mg, 36 %).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,80 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,45-7,58 (2H, m), 7,07 (1H, d a, J=9,2 Hz), 6,99 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=7,1 Hz), 6,72 (1H, d, J=7,2 Hz), 6,48 (1H, s a), 4,45 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,78-3,84 (2H, m), 2,67- 2,84 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 392 [M+H]⁺.

Ejemplo 56

2-cloro-4-(4-((6-fluoro-5-(1-hidroxiciclobutil)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



(Etapa 1)

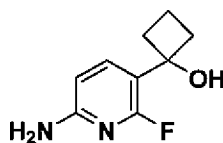
20 Síntesis de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)ciclobutanol



Una solución en THF (15 ml) de 2-cloro-6-fluoropiridina (910 mg) se enfrió a -78 °C y después se añadió gota a gota con LDA (2 mol/l de solución en THF, 5,2 ml). La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos y se añadió gota a gota con ciclobutanona (480 mg), seguido de agitación a -78 °C durante 90 minutos. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró y se secó. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía el columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana en forma de un producto aceitoso incoloro (1,5 g).

(Etapa 2)

35 Síntesis de 1-(6-amino-2-fluoro-3-piridil)ciclobutanol

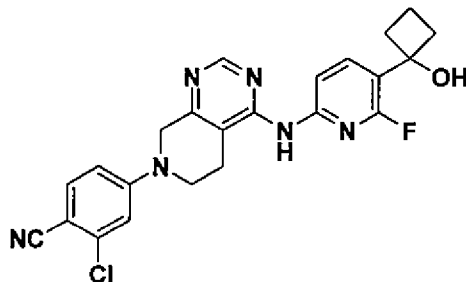


Se suspendieron el compuesto (200 mg) obtenido en la etapa 1 y óxido de cobre (I) (30 mg) en un disolvente mezclado de NMP (2 ml) y amoniaco acuoso al 28 % y se agitó durante 2 horas a 110 °C por irradiación por

microondas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (8,4 mg, 4,6 %).

(Etapa 3)

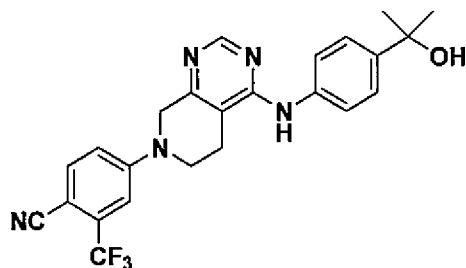
5 Síntesis de 2-cloro-4-(4-((6-fluoro-5-(1-hidroxiciclobutil)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



10 Realizando la misma operación que en el ejemplo de referencia 2-1 y usando el sólido (7,2 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-3 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1-2 y el compuesto (4,2 mg) obtenido en la etapa 2 en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvo el compuesto diana en forma de un producto amorfo de color amarillo (2,0 mg, 19 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,71 (1H, s), 8,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 11,0, 8,1 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,00 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 4,48 (2H, s), 3,75-3,86 (2H, m), 2,76-2,86 (2H, m), 2,56-2,72 (2H, m), 2,33-2,48 (2H, m), 2,07-2,22 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 451 [M+H]⁺.

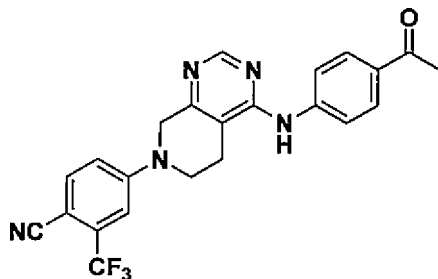
20 **Ejemplo 57**

4-(4-((2-hidroxiopropan-2-il)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



25 (Etapa 1)

Síntesis de 4-(4-((4-acetilfenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

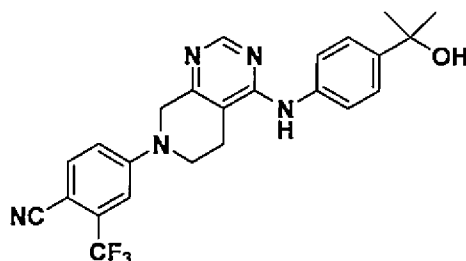


30 Se suspendieron el compuesto (8,2 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 1-2, 1-(4-aminofenil)etanona (8,3 mg) y ácido (+)-10-canforsulfónico (2,9 mg) en *tert*-butanol (1 ml) y, con irradiación por microondas, se agitó durante 90 minutos a 135 °C. La solución de reacción se concentró y se secó en corriente de hidrógeno y los residuos se purificaron por cromatografía en columna de HPLC preparativa de fase inversa y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana (7,9 mg, 75 %).

(Etapa 2)

Síntesis de
(trifluorometil)benzonitrilo

4-(4-((2-hidroxiopropan-2-il)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-

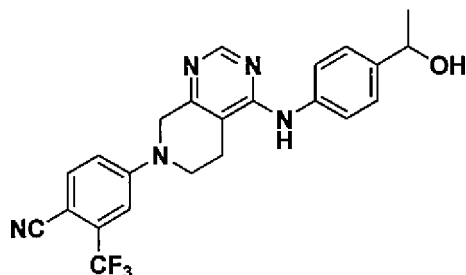


5

A una solución en THF (0,5 ml) del compuesto (2,5 mg) obtenido en la etapa 1 se le añadió bromuro de metilmagnesio (solución en THF 2 M, 0,1 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y se secó en corriente de nitrógeno y los residuos se purificaron por cromatografía en columna de HPLC preparativa de fase inversa y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco (1,8 mg, 69 %).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,60 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,53 (4H, s), 7,24 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 6,42 (1H, s), 4,51 (2H, s), 3,89 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,78 (2H, t, J=5,6 Hz), 1,61 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 454 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 58

4-(4-((1-hidroxietil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



20

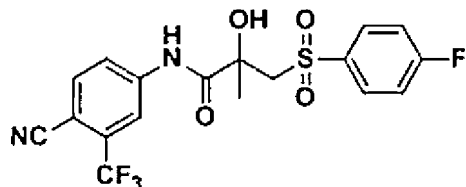
A una solución en metanol (0,5 ml) del compuesto (1,7 mg) obtenido en el ejemplo 57 (etapa 1) se le añadió tetrahidrobórato sódico (3 mg) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y se secó en corriente de nitrógeno y los residuos se purificaron por cromatografía en columna de HPLC preparativa de fase inversa y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco (1,6 mg, 94 %).

25

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,60 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,53- 7,60 (2H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,03- 7,13 (1H, m), 6,42 (1H, d, 9,2 Hz), 4,88-4,98 (1H, m), 4,51 (2H, s), 3,85-3,93 (2H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 1,49-1,56 (3H, m); LRMS (ESI) m/z 440 [M+H]⁺.

30 Ejemplo comparativo 1

N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (Bicalutamida)

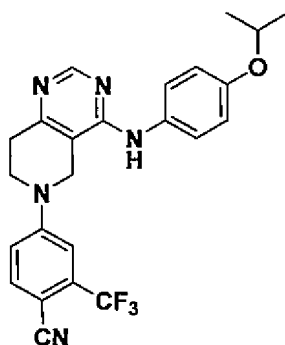


35

La síntesis se realizó de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem., 2003, 68 (26): 10181-2.

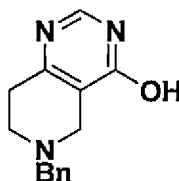
Ejemplo comparativo 2

40 4-(4-((4-isopropoxifenil)amino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



(Etapa 1)

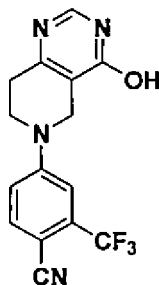
- 5 Síntesis de 6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ol



- 10 A clorhidrato de 1-bencil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (5,31 g) se le añadió clorhidrato de formamidina (1,67 g) y metóxido sódico (30 ml, solución en metanol al 28 %) y se agitó durante una noche a 85 °C. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo 5 veces con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener el compuesto diana (3,16 g, 77 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,81 (1H, s), 7,32-7,23 (5H, m), 3,58 (2H, s), 3,09 (2H, s), 2,58 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,43 (2H, t, J=5,7 Hz); LRMS (ESI) m/z 242 [M+H]⁺.

15 (Etapa 2)

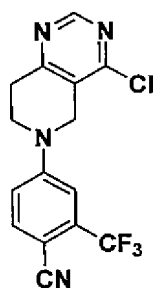
Síntesis de (4-(4-hidroxi-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



- 20 El compuesto (3,16 g) obtenido en la etapa 1 se disolvió en metanol (8 ml) y se añadió paladio al 10 %/carbono (600 mg, que contiene un 50 % de agua) y formiato amónico (4,13 g), seguido de agitación durante 2 días a 60 °C. La solución de reacción se filtró a través de Hyflo Super-Cel, los residuos se lavaron con metanol y DMSO y el metanol del filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. A la solución obtenida se le añadió 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2,70 g) y se agitó durante 2 días a 40 °C. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. La solución obtenida se secó sobre sulfato sódico, seguido de concentración a presión reducida para obtener el compuesto diana (4,03 g, 44 %).
- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,07 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,34 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,9, 2,2 Hz), 4,20 (2H, s), 3,75 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,72 (2H, t, J=5,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 321 [M+H]⁺.
- 30

(Etapa 3)

- 35 Síntesis de (4-(4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3 -d]pirimidin-6(5H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

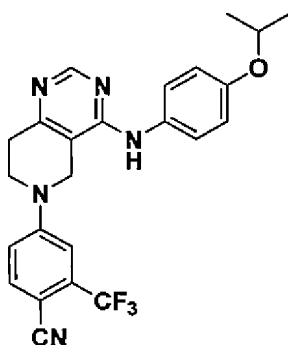


El compuesto (1,82 g) obtenido en la etapa 2 se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 ml) y se añadió oxiclورو de fósforo (5,3 ml) y trietilamina (1,73 ml), seguido de agitación durante 2 horas a 90 °C. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y, mediante cuidadosa adición de carbonato potásico, se llevó a cabo la neutralización. La solución obtenida se extrajo tres veces con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico y concentró a presión reducida. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (1,09 g, 57 %).

LRMS (ESI) m/z 339 [M+H]⁺.

(Etapa 4)

Síntesis de 4-(4-((4-isopropoxifenil)amino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

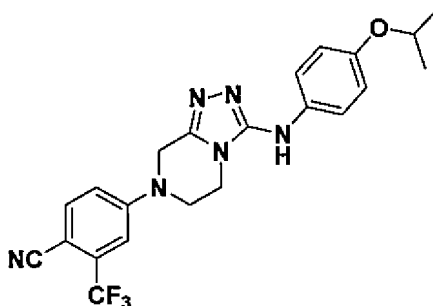


El compuesto (60 mg) obtenido en la etapa 3 se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml) y se añadió 4-isopropoxianilina (40 mg), seguido de agitación durante 30 minutos a 180 °C con irradiación por microondas. A la solución de reacción se le añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo tres veces con cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (82 mg, 100 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,57 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,41- 7,37 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,95-6,90 (2H, m), 6,30 (1H, s), 4,55 (1H, septuplete, J=6,1 Hz), 4,30 (2H, s), 3,82 (2H, t, J=5,9 Hz), 3,06 (2H, t, J=5,9 Hz), 1,36 (6H, d, J=6,1 Hz); LRMS (ESI) m/z 454 [M+H]⁺.

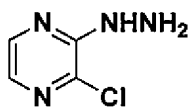
Ejemplo comparativo 3

4-(3-((4-Isopropoxifenil)amino)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



(Etapa 1)

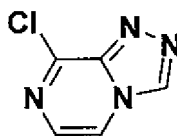
Síntesis de 2-cloro-3-hidrazinilpirazina



5 Se disolvió 2,3-dicloropirazina (25 g) en etanol (500 ml) y se añadió hidrazina monohidrato (16,7 ml), seguido de agitación durante 1,5 horas a reflujo. A la solución de reacción se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida. Recristalizando el sólido obtenido a partir de etanol, se obtuvo el compuesto diana (18,12 g, 74 %).

(Etapa 2)

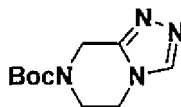
10 Síntesis de 8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



15 Se agitó una mezcla del compuesto (8 g) obtenido en la etapa 1 y ortoformiato de trietilo (32 ml) durante 4 horas a temperatura de reflujo. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó a presión reducida para obtener el compuesto diana (8,10 g, 95 %).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,53 (1H, s), 8,62 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,76 (1H, d, J=4,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 155 [M+H]⁺.

(Etapa 3)

20 Síntesis de 5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo

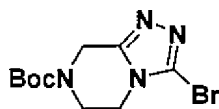


25 El compuesto (8,10 g) obtenido en la etapa 2, óxido de platino (IV) y paladio al 10 %/carbono (2 g, que contenía un 50 % de agua) se disolvieron en metanol (8 ml) y se agitaron durante 34 horas en atmósfera de hidrógeno de 50 psi (344,738 kPa) (Parr). La solución de reacción se filtró a través de Hyflo Super-Cel. El producto oleoso obtenido concentrando el disolvente se disolvió en diclorometano (200 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (10 ml) y bicarbonato de di-*tert*-butilo (11,4 g), seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. A la solución de
30 reacción se le añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (2,55 g, 22 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,15 (1H, s), 4,84 (2H, s), 4,09 (1H, t, J=5,5 Hz), 3,88 (1H, t, J=5,5 Hz), 1,50 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 225 [M+H]⁺.

35

(Etapa 4)

Síntesis de 3-bromo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo



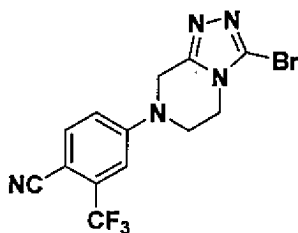
40

El compuesto (1 g) obtenido en la etapa 3 se disolvió en cloroformo (20 ml) y se añadieron hidrogenocarbonato sódico (688 mg) y N-bromosuccinimida (873 mg) a 0 °C, seguido de agitación durante 2,5 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se
45 secó sobre sulfato sódico y se concentró. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (693 mg, 51 %).
LRMS (ESI) m/z 303 [M+H]⁺.

(Etapa 5)

50

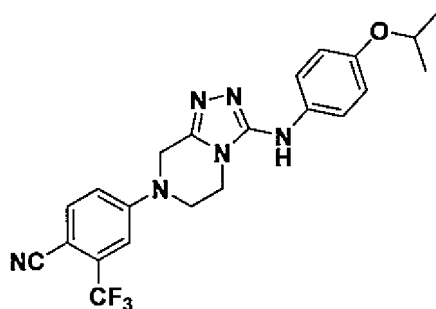
Síntesis de 4-(3-bromo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



El compuesto (53 mg) obtenido en la etapa 4 se disolvió en cloroformo (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El producto oleoso obtenido concentrando la solución de reacción a presión reducida se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) y se añadió carbonato de cesio (111 mg) y 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (64 mg), seguido de agitación a 200 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (19 mg, 30 %).
LRMS (ESI) m/z 372 [M+H]⁺.

(Etapa 6)

Síntesis de 4-(3-((4-isopropoxifenil)amino)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

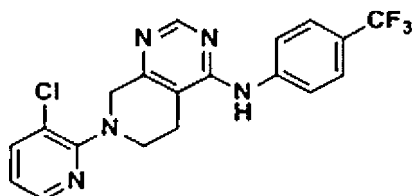


El compuesto (19 mg) obtenido en la etapa 5 se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió 4-isopropoxianilina (12 mg) y ácido clorhídrico-dioxano 4 N (64 µl), seguido de agitación durante 20 minutos a 180 °C con irradiación por microondas. A la solución de reacción se le añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (13 mg, 57 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,29 (1H, s), 7,18- 7,12 (3H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 6,88-6,79 (2H, m), 4,66 (2H, s), 4,45 (1H, septuplete, J=6,1 Hz), 3,83 (4H, s a), 1,31 (6H, d, J=6,1 Hz); LRMS (ESI) m/z 443 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 4

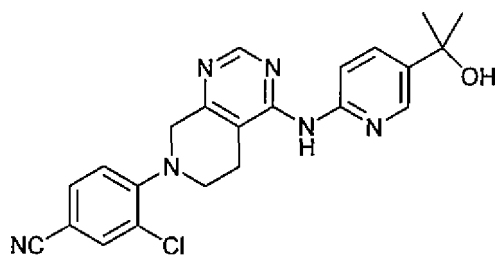
7-(3-cloropiridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina



La síntesis se realizó de acuerdo con el método descrito en las publicaciones de patente 1 o 3.

Ejemplo comparativo 5

3-cloro-4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



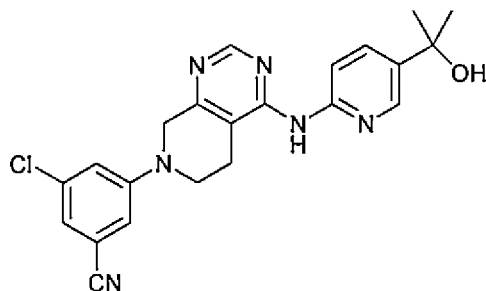
Se añadieron el compuesto (74 mg) obtenido en la etapa 3 del ejemplo 44, 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo (40 mg), y carbonato sódico (82 mg) a DMSO (2 ml) y se hicieron reaccionar durante 3 horas a 120 °C. Se filtraron los materiales insolubles y se obtuvo el compuesto diana mediante columna de cromatografía de HPLC preparativa de fase inversa (26 mg, 24 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,92 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,42 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,01 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,36 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,14 (1H, s), 4,26 (2H, s), 3,53 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,90 (2H, t, J=5,6 Hz), 1,46 (6H, s); LRMS

(ESI) m/z 421 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 6

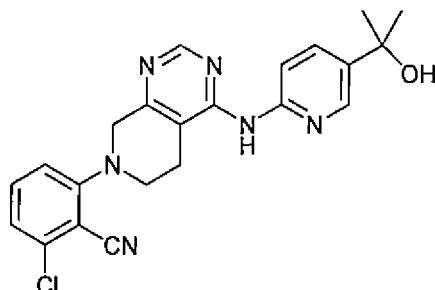
3-cloro-5-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d] pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



Se añadieron el compuesto (74 mg) obtenido en la etapa 3 del ejemplo 44, 3-cloro-5-fluorobenzonitrilo (40 mg) y carbonato sódico (82 mg) a DMSO (2 ml) y se hicieron reaccionar durante 15 horas a 120 °C. Se filtraron los materiales insolubles y se obtuvo el compuesto diana mediante columna de cromatografía de HPLC preparativa de fase inversa (17 mg, rendimiento del 15 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,99 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,42 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,04 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,51 (1H, s), 7,43 (1H, t, J=2,4 Hz), 7,26 (1H, s), 5,13 (1H, s), 4,40 (2H, s), 3,73 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,85 (2H, t, J=5,6 Hz), 1,46 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 421 [M+H]⁺

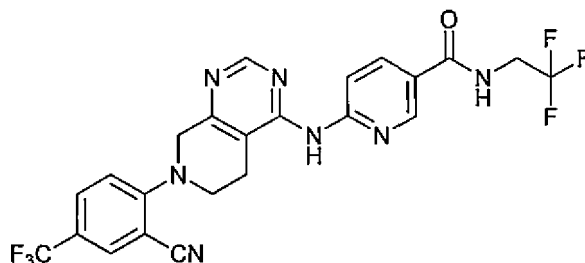
Ejemplo comparativo 7

2-cloro-6-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



Se añadieron el compuesto (74 mg) obtenido en la etapa 3 del ejemplo 44, 2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (40 mg), y carbonato sódico (82 mg) a DMSO (2 ml) y se hicieron reaccionar durante 3 horas a 120 °C. Se filtraron los materiales insolubles y se obtuvo el compuesto diana mediante columna de cromatografía de HPLC preparativa de fase inversa (18 mg, rendimiento del 16 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,01 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,43 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,04 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,62 (1H, t, J=8,4 Hz), 7,27 (2H, t, J=8,4 Hz), 5,14 (1H, s), 4,31 (2H, s), 3,66 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,94 (2H, t, J=5,6 Hz), 1,46 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 421 [M+H]⁺

Ejemplo comparativo 8

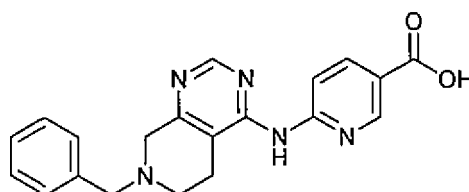
6-((7-(2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida

5

(Etapa 1)

Síntesis de ácido 6-((7-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotínico

10



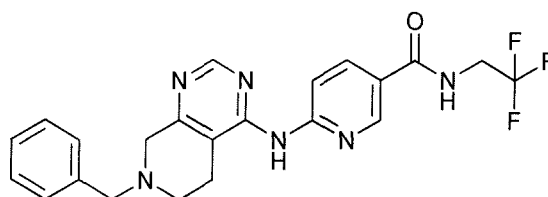
El compuesto (150 mg) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 44 se suspendió en metanol (1 ml) y 6 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (0,2 ml) y, con irradiación por microondas, se hizo reaccionar durante 10 minutos a 120 °C. Posteriormente, se recogió por filtración el sólido formado añadiendo HCl 5 N(0,24 ml) y se secó para obtener el producto diana de color pardo claro (120 mg, 83 %). Se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación.

15

(Etapa 2)

20

Síntesis de 6-((7-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida



25

Se añadió el compuesto (120 mg) obtenido en la etapa 1 a DMF (3 ml) y se le añadió más DIPEA (N,N-diisopropiletilamina, 76 µl) y HATU (162 mg). A continuación, se añadió 2,2,2-trifluoroetanolamina (43 mg) se añadió y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua (3 ml) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto diana (70 mg, rendimiento del 92 %).

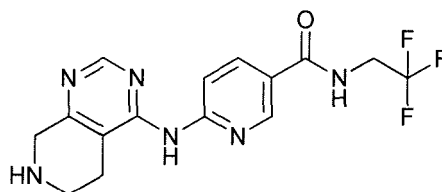
30

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,28 (1H, s), 9,14 (1H, t, J=6,4 Hz), 8,23 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,29 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,22 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,40-7,30 (5H, m), 4,13-4,09 (2H, m), 3,68 (2H, s), 3,46 (2H, s), 2,76-2,72 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 443 [M+H]⁺

(Etapa 3)

35

Síntesis de 6-((5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida



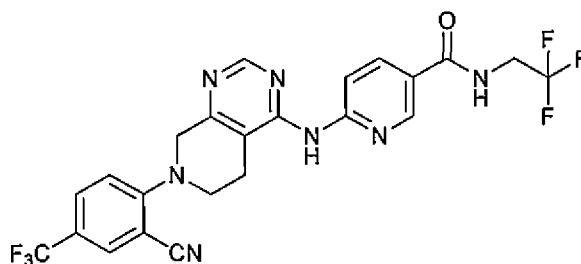
El compuesto (640 mg) obtenido en la etapa 2 se disolvió en etanol (30 ml) y se le añadió paladio al 10 %/carbono (50 % de producto húmedo, 300 mg), seguido de agitación a 70 °C durante 5 horas en atmósfera de hidrógeno. Los materiales insolubles se eliminaron por Celite y el filtrado se concentró. Al producto en bruto obtenido se le añadió

metil isobutil cetona (1 ml) y hexano (1 ml) para precipitar un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto diana (440 mg, rendimiento del 86 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,16-9,10 (2H, m), 8,80 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,24 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,20 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,13-4,04 (2H, m), 3,71 (2H, s), 2,94 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,62-2,60 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 353 [M+H]⁺.

10 (Etapa 4)

Síntesis de 6-((7-(2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida



15

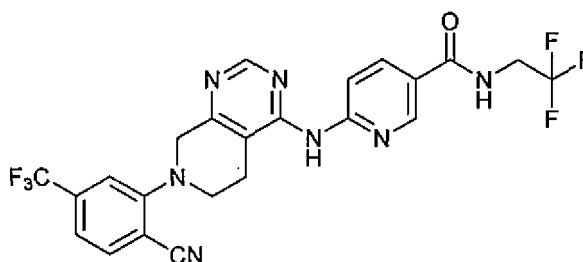
Se añadieron el compuesto (74 mg) obtenido en la etapa 3, 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (50 mg) y carbonato sódico (82 mg) a DMSO (2 ml) y se hicieron reaccionar durante 3 horas a 120 °C. Se filtraron los materiales insolubles y se obtuvo el compuesto diana mediante columna de cromatografía de HPLC preparativa de fase inversa (31 mg, 28 %).

20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,56 (1H, s), 9,12 (1H, t, J=6,4 Hz), 8,84 (1H, t, J=5,6 Hz), 8,67 (1H, s), 8,30-8,20 (3H, m), 7,61 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,23 (2H, s), 4,23 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,20-4,05 (2H, m), 3,23 (2H, t, J=6,4 Hz); LRMS (ESI) m/z 522 [M+H]⁺.

25 Ejemplo comparativo 9

6-((7-(2-ciano-5-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida



30

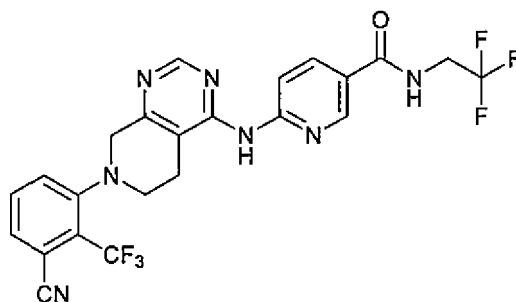
Se añadieron el compuesto (74 mg) obtenido en la etapa 3 del ejemplo comparativo 8, 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzonitrilo (50 mg) y carbonato sódico (82 mg) a DMSO (2 ml) y se hicieron reaccionar durante 3 horas a 120 °C. Se filtraron los materiales insolubles y se obtuvo el compuesto diana mediante columna de cromatografía de HPLC preparativa de fase inversa (32 mg, rendimiento del 29 %).

35

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,57 (1H, s), 9,13 (1H, t, J=6,4 Hz), 8,85 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,24 (2H, s), 7,94 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,87 (1H, s), 7,22 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,12 (2H, s), 4,26 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,18-4,06 (2H, m), 3,24 (2H, t, J=6,4 Hz); LRMS (ESI) m/z 522 [M+H]⁺.

40 Ejemplo comparativo 10

6-((7-(3-ciano-2-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida

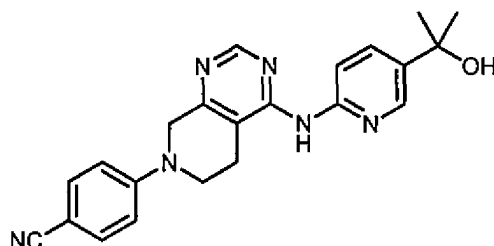


Se añadieron el compuesto (148 mg) obtenido en la etapa 3 del ejemplo comparativo 8, 3-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (100 mg) y carbonato sódico (164 mg) a DMSO (2 ml), y se hicieron reaccionar durante 15 horas a 120 °C. Se filtraron los materiales insolubles y se obtuvo el compuesto diana mediante cromatografía en columna de HPLC preparativa de fase inversa (18 mg, rendimiento del 17 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,41 (1H, s), 9,14 (1H, t, J=6,4 Hz), 8,86 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,62 (1H, s), 8,31 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,05-8,00 (1H, m), 7,95-7,85 (2H, m), 4,18-4,06 (4H, m), 3,29 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,92 (2H, t, J=5,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 522 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 11

4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



Se disolvieron el compuesto (20 mg) obtenido en la etapa 3 del ejemplo 44, 4-fluorobenzonitrilo (11 mg) y carbonato potásico (15 mg) en DMSO (0,2 ml) y se agitaron durante 25 minutos a 125 °C por irradiación por microondas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de HPLC preparativa de fase inversa para obtener el compuesto diana (4,4 mg, 16 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,67 (1H, s), 8,47 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,42 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,56 (2H, d, J=9,2 Hz), 6,97 (2H, d, J=9,2 Hz), 4,46 (2H, s), 3,82 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,82 (2H, t, J=5,7 Hz), 1,62 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 387 [M+H]⁺.

<Ensayo de evaluación biológica>

Ejemplo de ensayo 1: Actividad antagonista para el RA

La actividad antagonista para el RA se evaluó de acuerdo con el siguiente método. Las células COS-7 (ATCC) se transfectaron con el vector pMMTV-luc (plásmido reportero que tiene, como elemento de respuesta a andrógeno, repetición terminal larga del virus mamario de ratón murino) y el vector pEX-hAR (vector de expresión del receptor de andrógenos humano: que expresa el gen de RA bajo el control del promotor de CMV) usando el kit R (Lonza) de Nucleofector (marca registrada) como un reactivo de transfección y Amaxa (Lonza). Las células COS-7 obtenidas tras la transfección se cultivaron en una microplaca de 96 pocillos de fondo claro (BD) a 1,5x10⁴/pocillo con RPMI1640 sin rojo fenol que contiene suero bovino fetal tratado con carbón al 10 % (en lo sucesivo, en el presente documento, DCC-FBS) (en lo sucesivo, en el presente documento, el medio se cita como un medio de evaluación), y después se cultivó durante toda la noche. El cultivo se añadió con el medio de evaluación que contiene dihidrotestosterona (DHT) (concentración final de DHT: 1 nmol/l) o el medio de evaluación que contiene el compuesto de los ejemplos o el compuesto de los ejemplos comparativos (concentración final del compuesto de los ejemplos o del compuesto de los ejemplos comparativos: 5, 14, 41, 123, 370, 1111, 3333, o 10000 nmol/l), seguido por el cultivo durante 24 horas. Después, se midió el valor de la actividad de transcripción. La actividad de transcripción se midió usando el sistema de ensayo de luciferasa Bright-Glo™ (Promega). A partir de la actividad de transcripción medida, se calculó la concentración de inhibición de la actividad de transcripción al 50 % (valor de CI₅₀) mediante regresión logística cuando el valor de la actividad de transcripción obtenido usando 1 nmol/l de DHT fue del 100 % y el valor de la actividad de transcripción obtenido usando el medio de evaluación solo fue del 0 %.

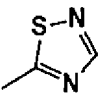
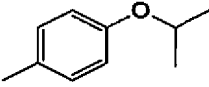
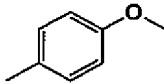
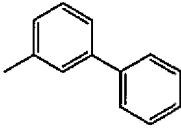
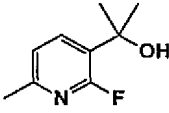
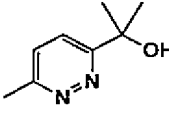
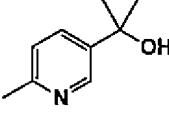
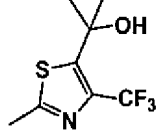
Los resultados se muestran en la Tabla 1. Incluso cuando se comparó con bicalutamida (Ejemplo comparativo 1), los compuestos de la presente invención presentaron una actividad antagonista para RA igual a o mayor que la de la bicalutamida. Paralelamente, el compuesto del ejemplo comparativo 4 descrito en las referencias de patente 1 y 3 no

presentó actividad antagonista para el RA, que se observó para los compuestos de los ejemplos de la presente invención. Asimismo, a diferencia de los ejemplos que tienen la estructura principal de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina, el compuesto que tiene la estructura principal de 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina del Ejemplo comparativo 2, el compuesto que tiene la estructura principal de 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina del ejemplo comparativo 3, y el compuesto del Ejemplo comparativo 4 descrito en las referencias de patente 2 y 3 no presentó actividad agonista para el RA. Además, los compuestos descritos en los Ejemplos comparativos 5 a 10 que tienen cianobenceno que tiene un grupo sustituyente X pero es diferente de los compuestos de la presente invención tampoco mostraron actividad antagonista para el RA. Asimismo, el compuesto descrito en el Ejemplo comparativo 11 que no tiene un grupo sustituyente X tampoco mostró la actividad antagonista para el RA.

5
10

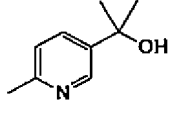
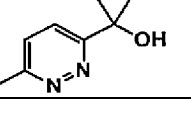
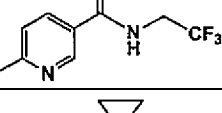
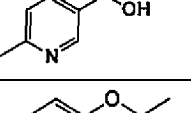
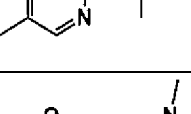
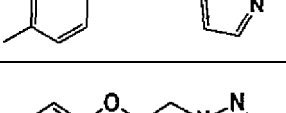
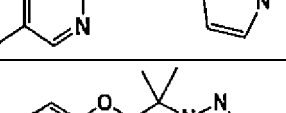
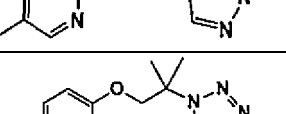

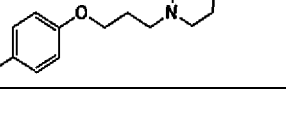
[Tabla 1-1]

Tabla 1

Ejemplo	X	-R	valor de CI ₅₀ (μM)
1	CF ₃		0,08
2	CF ₃		0,37
3	CF ₃		0,53
4	CF ₃		0,62
5	CF ₃		0,19
6	Cl		0,07
7	CF ₃		0,16
8	CF ₃		0,25

[Tabla 1-2]

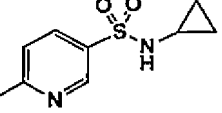
Tabla 1 (continuación)

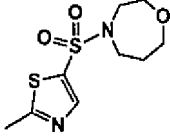
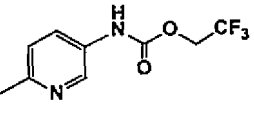
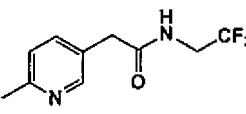
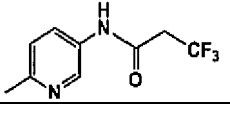
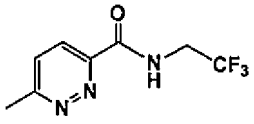
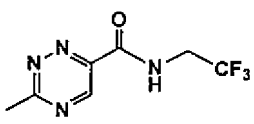
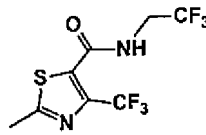
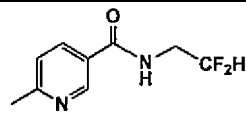
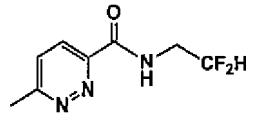
Ejemplo	X	-R	valor de Cl_{50} (μM)
9	Cl		0,25
10	CF ₃		0,09
11	CF ₃		0,03
12	CF ₃		0,17
13	CF ₃		0,11
14	CF ₃		0,30
15	CF ₃		0,13
16	CF ₃		0,21
17	CF ₃		0,17
18	CF ₃		0,36

5

[Tabla 1-3]

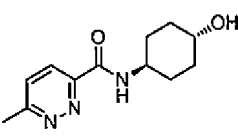
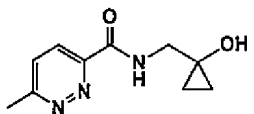
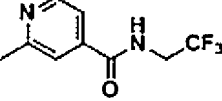
Tabla 1 (continuación)

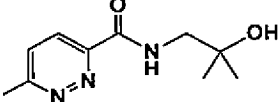
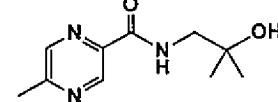
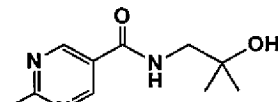
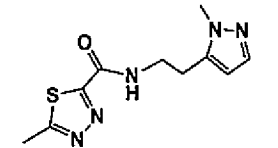
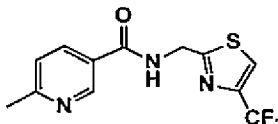
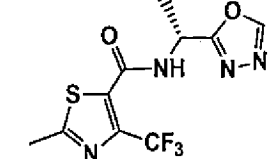
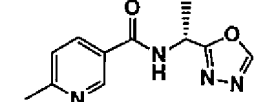
Ejemplo	X	-R	valor de Cl_{50} (μM)
19	CF ₃		0,13

20	CF ₃		0,10
21	CF ₃		0,38
22	CF ₃		0,37
23	CF ₃		0,80
24	CF ₃		0,07
25	CF ₃		3,32
26	CF ₃		0,06
27	CF ₃		0,09
28	CF ₃		0,02

[Tabla 1-4]

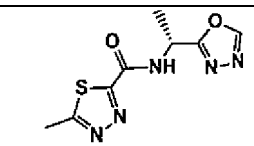
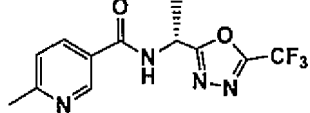
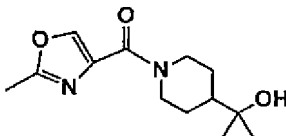
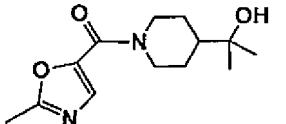
Tabla 1 (continuación)

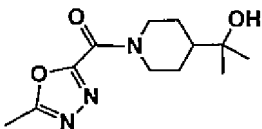
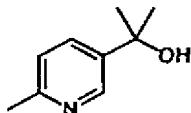
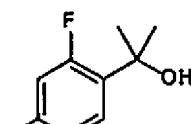
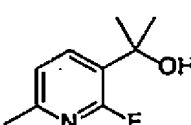
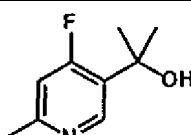
Ejemplo	X	-R	valor de CI ₅₀ (μM)
29	Cl		0,02
30	CF ₃		ND
31	CF ₃		0,39

32	CF ₃		0,06
33	CF ₃		0,31
34	CF ₃		0,70
35	CF ₃		0,19
36	CF ₃		0,17
37	CF ₃		0,17
38	CF ₃		0,56

[Tabla 1-5]

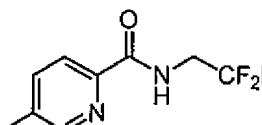
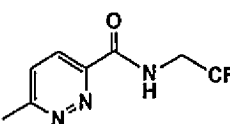
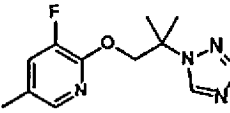
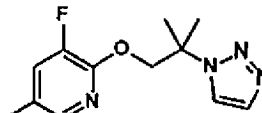
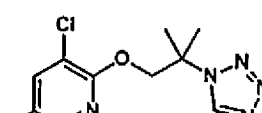
Tabla 1 (continuación)

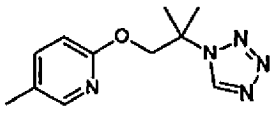
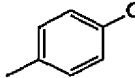
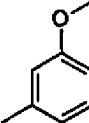
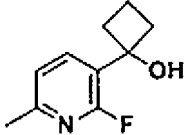
Ejemplo	X	-R	valor de CI ₅₀ (µM)
39	CF ₃		2,05
40	CF ₃		0,26
41	CF ₃		1,94
42	CF ₃		0,34

43	CF ₃		0,79
44	Br		0,05
45	Cl		0,94
46	Cl		0,25
47	CF ₃		0,07

[Tabla 1-6]

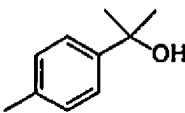
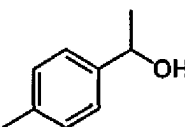
Tabla 1 (continuación)

Ejemplo	X	-R	valor de Cl ₅₀ (μM)
48	CF ₃		0,49
49	Cl		0,002
50	CF ₃		0,32
51	CF ₃		1,1
52	CF ₃		0,15

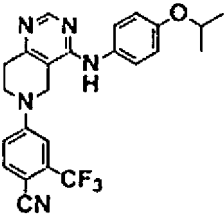
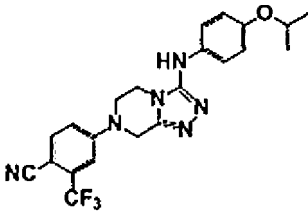
53	Cl		0,055
54	Cl		NA
55	Cl		NA
56	Cl		0,84

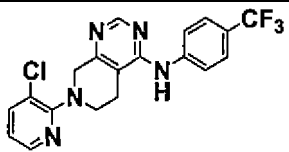
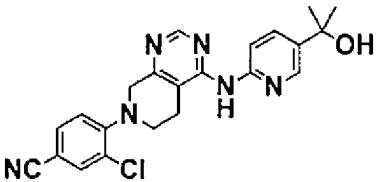
[Tabla 1-7]

Tabla 1 (continuación)

Ejemplo	X	-R	valor de Cl ₅₀ (μM)
57	CF ₃		NA
58	CF ₃		NA

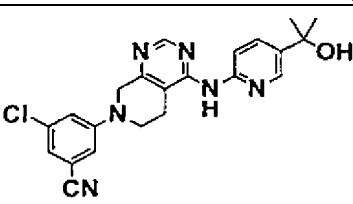
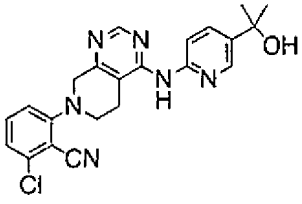
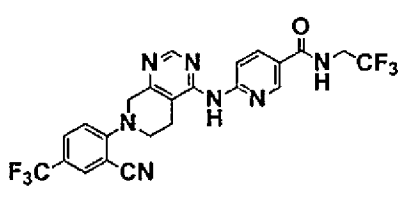
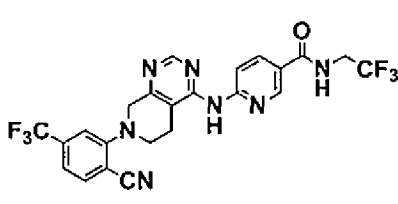
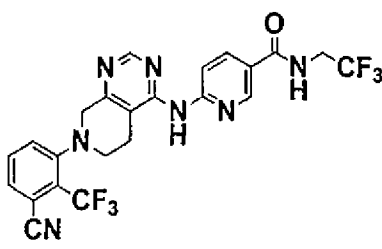
5

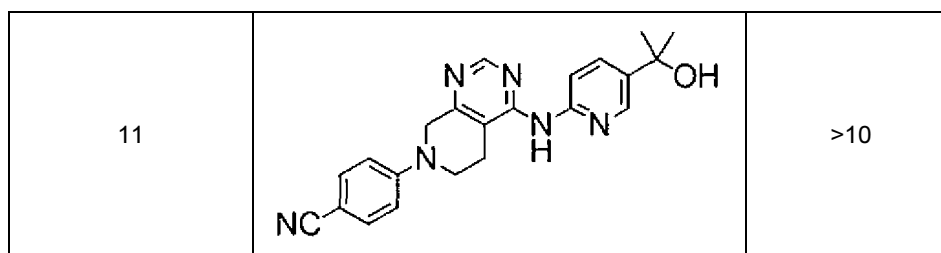
Ejemplo Comparativo	Fórmula estructural o nombre del compuesto	valor de Cl ₅₀ (μM)
1	Bicalutamida	1,27
2		>10
3		>10

4		>10
5		>10

[Tabla 1-8]

Tabla 1 (continuación)

Ejemplo Comparativo	Fórmula estructural o nombre del compuesto	Valor de Cl_{50} (μM)
6		>10
7		>10
8		>10
9		>10
10		>10



Ejemplo de ensayo 2: Actividad inhibidora dependiente de andrógeno sobre la proliferación de células de cáncer de próstata

- 5 Las células humanas de cáncer de próstata LNCaP (referencia no de patente 5) que tienen amplificado el gen del receptor de andrógenos se cultivaron en una microplaca de 96 pocillos de fondo claro (BD) a $4,0 \times 10^3$ /pocillo con RPMI1640 sin rojo fenol que contiene DCC-FBS al 5 % (en lo sucesivo, en el presente documento, el medio se cita como un medio de evaluación), y después se cultivaron toda la noche. El cultivo se añadió con el medio de evaluación que contiene DHT (concentración final de DHT: 10 nmol/l) o el medio de evaluación que contiene el compuesto de los ejemplos o el compuesto de los ejemplos comparativos (concentración final del compuesto de los ejemplos o del compuesto de los ejemplos comparativos: 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, 10000, o 30000 nmol/l), seguido por el cultivo durante 72 horas. Después, se contó el número de células viables. El número de células viables se midió usando el kit de recuento celular Cell Counting Kit-8 (DOJINDO LABORATORIES). A partir del número medido de células viables, se calculó la concentración de inhibición de proliferación al 50 % (valor GI₅₀) mediante regresión logística cuando la actividad de proliferación celular obtenida mediante el uso de 10 nmol/l de DHT fue del 100 % y la actividad de proliferación celular obtenida mediante el uso del medio de evaluación solo fue del 0 %.

20 Los resultados se muestran en la Tabla 2. Cuando se comparó con la bicalutamida (Ejemplo comparativo 1), los compuestos de la presente invención mostraron una actividad inhibidora dependiente de andrógeno sobre la proliferación de células de cáncer de próstata igual a o mayor que la de la bicalutamida.

[Tabla 2]

25

Tabla 2

Ejemplo	Valor de GI ₅₀ (μM)
1	3,0
2	1,0
5	0,6
6	0,4
7	0,5
9	0,5
10	0,8
11	0,38
13	0,6
14	1,4
16	0,7
17	0,7
18	1,9
19	3,0
20	2,5
23	1,5
24	3,5
27	2,8
28	3,2
29	0,2
30	3,2
32	3,1
33	2,1

34	3,8
35	1,6
36	0,3
38	1,1
40	0,4
41	2,4
42	1,1
Ejemplo comparativo 1	3,5

Ejemplo de ensayo 3: Actividad agonista para el RA

5 Las células humanas de cáncer de próstata VCaP positivas en RA (*In Vivo* 15:163-168, 2001) se cultivaron en una microplaca de 96 pocillos de fondo claro (BD) a $1,5 \times 10^4$ /pocillo con RPMI1640 sin rojo fenol que contiene DCC-FBS al 5 % (en lo sucesivo, en el presente documento, el medio se cita como un medio de evaluación), y después se cultivaron toda la noche. El cultivo se añadió con el medio de evaluación que contiene el compuesto de los Ejemplos o el compuesto de los ejemplos comparativos (concentración final del compuesto de los ejemplos o el compuesto de los ejemplos comparativos: 2, 5, 14, 41, 123, 370, 1111, 3333, o 10000 nmol/l), seguido por el cultivo durante 72
10 horas. Después, se contó el número de células viables (grupo de ensayo). Como control, las células se cultivaron después de ser añadidas solo con el medio de evaluación y se contó el número de células viables (grupo de control). El número de células viables se midió usando el ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo™ (Promega). A partir del número medido de células viables, se calculó la tasa de proliferación celular con respecto al compuesto de los ejemplos o al compuesto de los ejemplos comparativos basándose en el número de células
15 viables medidas en el caso de usar solo el medio de evaluación.

Tasa de proliferación celular (%)

= (Número de células viables en grupo de ensayo - Número de células viables en grupo de control)/(Número de células viables en grupo de control) × 100

20 Considerando un error en el número de células viables medidas en el caso de usar solo el medio de evaluación, cuando la tasa de proliferación celular fue más del 10 % a cualquier concentración de las 9 concentraciones que se han evaluado, se determinó que tiene actividad agonista para el RA.

25 Los resultados se muestran en la Tabla 3. a diferencia de la Bicalutamida (Ejemplo comparativo 1), no se observó actividad agonista para el RA para los compuestos de la presente invención.

[Tabla 3]

30

Tabla 3

Ejemplo	Tasa de proliferación celular (%)
1	8,7
2	3,8
3	1,0
5	-5,5
6	-0,7
7	4,9
9	-0,7
10	2,8
11	2,9
13	2,8
15	0,3
16	-1,5
17	0,6
18	-4,6
20	0,0
21	-0,6
23	5,1
25	6,3

26	5,7
27	-0,2
32	-2,2
33	4,4
34	6,4
35	0,1
36	-1,9
37	0,9
38	-2,7
39	5,5
40	0,0
42	-17,2
44	5,2
46	1,0
47	1,9
48	-2,6
50	-3,7
51	-5,4
52	-3,4
54	3,4
55	1,0
56	8,0
57	5,0
58	2,0
Ejemplo comparativo 1	39,7

Ejemplo de ensayo 4: Evaluación de la actividad de reducción del nivel de expresión del receptor de andrógeno

- 5 Las células humanas de cáncer de próstata LNCaP positivas en RA se cultivaron en una microplaca de 6 pocillos de fondo claro (BD) a $3,5 \times 10^5$ /pocillo con RPMI1640 sin rojo fenol que contiene FBS al 5 % (en lo sucesivo, en el presente documento, el medio se cita como un medio de evaluación), y después se cultivaron toda la noche. El cultivo se añadió con el medio de evaluación que contiene el compuesto de los Ejemplos o el compuesto de los ejemplos comparativos (de manera que la concentración final del compuesto de los ejemplos o el compuesto de los ejemplos comparativos fuese 10000 nmol/l, seguido por el cultivo durante 48 horas. Después del cultivo durante 48
- 10 horas, se retiró el medio y se lavaron las células con PBS y se añadió 0,1 ml de tampón de lisis (M-PER añadido con mezcla de inhibidor de proteasa), seguido por un mantenimiento a 4 °C durante 20 minutos. Tras la lisis celular, la solución celular se centrifugó para recuperar el sobrenadante como lisado celular. Se ajustaron los lisados celulares para que tuviesen la misma concentración de proteínas y se sometieron a SDS-PAGE y a análisis por transferencia de Western usando anticuerpo anti-RA (Santa Cruz Biotechnology, N-20). La banda de reacción de anticuerpo
- 15 (anti-receptor RA) se cuantificó mediante LAS-3000 (FUJIFILM) usando el sustrato Super Signal West Pico Substrate (Thermo Scientific) como un reactivo de detección. Para la cuantificación, cuando la expresión del RA en LNCaP se redujo en el 50 % o más en comparación con el control del medio de evaluación, se determinó que tiene actividad inhibitoria de la expresión de RA.
- 20 Los resultados se muestran en la Tabla 4. Cuando la actividad reductora de la expresión de RA es el 50 % o más, se describe como "reducida". Para los Ejemplos comparativos 1 a 4, la actividad reductora de la expresión de RA fue menos del 10 % a 10 μ M y, por lo tanto, no se observó del todo actividad. Por el contrario, se confirmó que los compuestos de la presente invención tienen actividad reductora de la expresión de RA del 50 % o más a 10 μ M.
- 25 [Tabla 4]

Tabla 4

Ejemplo	Actividad reductora de la expresión de RA a 10 μ M
1	reducida
2	reducida
3	reducida

4	reducida
5	reducida
6	reducida
7	reducida
8	reducida
9	reducida
10	reducida
11	reducida
12	reducida
13	reducida
14	reducida
16	reducida
17	reducida
18	reducida
20	reducida
24	reducida
26	reducida
28	reducida
30	reducida
32	reducida
34	reducida
36	reducida
37	reducida
38	reducida
39	reducida
40	reducida
41	reducida
42	reducida
44	reducida
46	reducida
47	reducida
49	reducida
50	reducida
51	reducida
52	reducida
57	reducida
Ejemplo comparativo 1	< 10 %
Ejemplo comparativo 2	< 10 %
Ejemplo comparativo 3	< 10 %
Ejemplo comparativo 4	<10 %

Ejemplo de ensayo 5: Evaluación de la actividad antitumoral en el modelo *in vivo* de cáncer de próstata resistente a la castración

- 5 A partir de las células humanas de cáncer de próstata LNCaP positivas en RA, se establecieron las células de cáncer de próstata resistente a la castración, células LNCaP-Xeno-IL-6, basándose en el artículo científico (Clin Cancer Res, 2001 7:2941-8) (en el artículo, las células se han documentado como células LNCaP-IL-6+) y se usaron para el ensayo *in vivo*. Las células LNCaP-Xeno-IL-6 se implantaron por vía subcutánea en ratones desnudos macho y el tratamiento de castración se realizó cuando el volumen tumoral alcanzó aproximadamente 200 mm³. Después de la castración, se administró por vía oral solo el vehículo (HPMC al 0,5 %) o el compuesto de los Ejemplos suspendido en el vehículo cada día a los ratones durante 2 semanas. El compuesto de los Ejemplos se administró de manera que no hubiese diferencia en una cantidad de exposición entre los compuestos. Después de la administración durante 2 semanas, se registró el volumen tumoral de cada ratón y el volumen tumoral promedio del
- 10

grupo administrado con el compuesto de evaluación en relación con el volumen tumoral promedio del grupo administrado solo con el vehículo, es decir, T/C (%), se calculó basándose en la siguiente fórmula.

5
$$T/C (\%) = \frac{\text{(volumen tumoral promedio del grupo del compuesto de evaluación)}}{\text{(Volumen tumoral promedio del grupo de administración de vehículo)}}$$

Los resultados se muestran en la Tabla 5. Los compuestos de la presente invención presentaron un efecto antitumoral en un modelo *in vivo* de cáncer de próstata resistente a la castración.

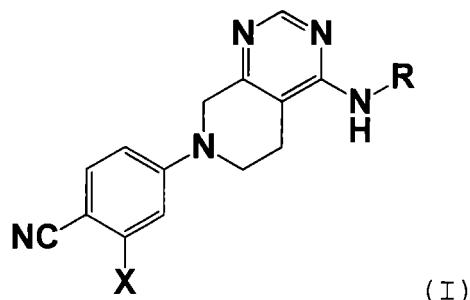
10 [Tabla 5]

Tabla 5

Ejemplo	Dosis diaria (mg/kg/día)	T/C (%)
6	100	29
7	30	49
9	15	40
11	200	47

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de tetrahidropiridopirimidina representado por la fórmula (I) siguiente:



5

donde, en la fórmula,

X representa un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃; R representa un grupo arilo C₆₋₁₄ que está sustituido con R¹ y puede estar sustituido de forma simultánea con R², o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido con R¹ y puede estar sustituido de forma simultánea con R²;

10

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, un grupo hidroxialquilo C₃₋₇, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Ra, un grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇, un grupo heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 3 a 7 miembros, un grupo halógeno-alcoxicarbonilamino C₁₋₃, un grupo halógeno-alquilcarbonilamino C₁₋₃, un grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 3 a 7 miembros sustituido con un grupo hidroxialquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-C(=O)-NHRf;

15

R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃;

Ra representa un grupo alquilpirazolilo C₁₋₆, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo o un grupo alquilsulfonilpiperazinilo C₁₋₆; Rf representa un grupo halógeno-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, un grupo hidroxialquilo C₃₋₇, un grupo hidroxialquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rfa;

20

Rfa representa un grupo alquilpirazolilo C₁₋₆, un grupo halógeno-alquiltiazolilo C₁₋₃, un grupo oxadiazolilo o un grupo halógeno-alquioxadiazolilo C₁₋₃ y

n representa un número entero de 0 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

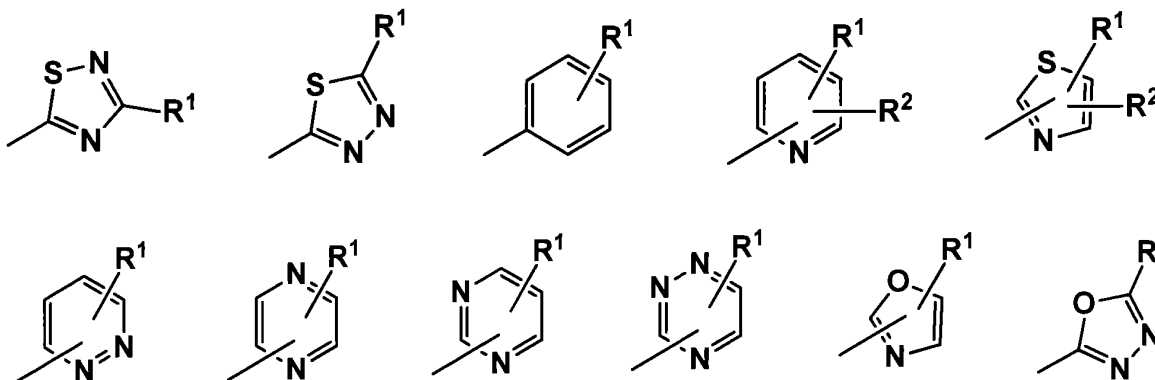
25

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo trifluorometilo.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde n es 0 o 1.

30

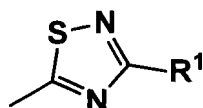
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R se selecciona entre el grupo que consiste en los grupos siguientes:



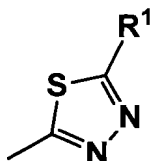
35

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R se selecciona entre el grupo que consiste en los grupos siguientes:

40

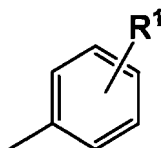


donde, en la fórmula, R¹ es un átomo de hidrógeno;



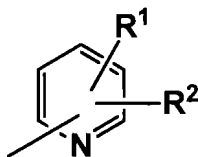
- 5 donde, en la fórmula,
 R¹ es $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{NHRf}$,
 Rf es un grupo metilo sustituido con Rfa o un grupo etilo sustituido con Rfa,
 Rfa es un grupo metilpirazolilo o un grupo oxadiazolilo y
 n es 0;

10



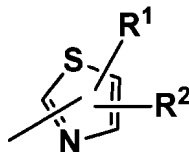
donde, en la fórmula,

- 15 R¹ es un grupo fenilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxisopropilo, un grupo metoxi, un grupo isopropoxi, un grupo etoxi sustituido con un grupo metilpirazolilo o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo;



- 20 donde, en la fórmula,
 R¹ es un grupo hidroxisopropilo, un grupo hidroxiciclopropilo, un grupo hidroxiciclobutilo, un grupo isopropoxi, un grupo etoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo triazolilo, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo, un grupo ciclopropilaminosulfonilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilamino, un grupo 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino o $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{NHRf}$,
 25 R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, Rf es un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo metilo sustituido con Rfa o un grupo etilo sustituido con Rfa;
 Rfa es un grupo trifluorometiltiazolilo, un grupo oxadiazolilo o un grupo trifluorometiloxadiazolilo y
 n es 0 o 1;

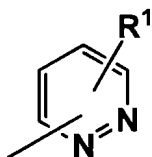
30



donde, en la fórmula,

- R¹ es un grupo hidroxisopropilo, un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo o $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{NHRf}$,
 R² es un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometilo,
 35 Rf es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo etilo sustituido con Rfa,
 Rfa es un grupo oxadiazolilo y
 n es 0;

40

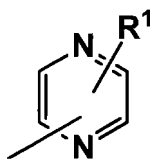


donde, en la fórmula,

- R¹ es un grupo hidroxisopropilo o $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{NHRf}$,
 Rf es un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo hidroxisopropilo, un grupo

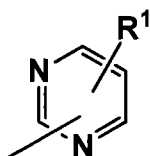
hidroxiciclohexilo, un grupo hidroxiciclopropilmetilo y n es 0;

5



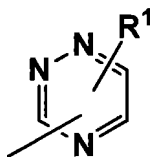
donde, en la fórmula,
R¹ es $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,
R_f es un grupo hidroxí-2-metilpropilo y n es 0;

10



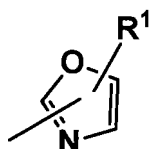
donde, en la fórmula,
R¹ es $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,
R_f es un grupo hidroxí-2-metilpropilo y n es 0;

15



donde, en la fórmula,
R¹ es $-(CH_2)_n-C(=O)-NHR_f$,
R_f es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo y n es 0;

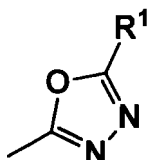
20



25

donde, en la fórmula,
R¹ es un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxí-isopropilo o

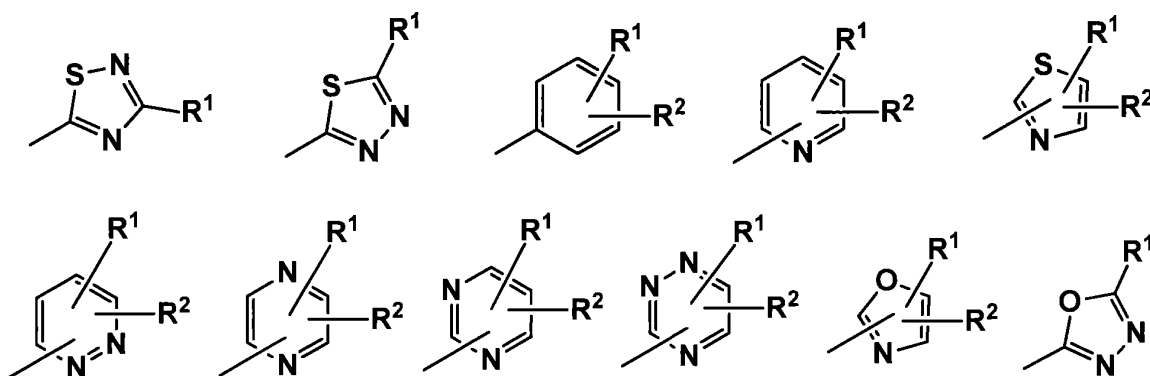
30



donde, en la fórmula,
R¹ es un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxí-isopropilo.

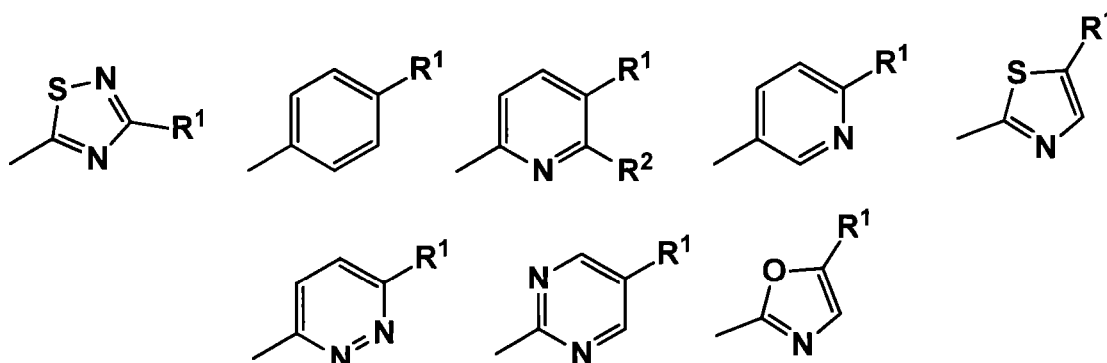
35 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo trifluorometilo y R se selecciona entre el grupo que consiste en siguientes grupos:



- 5 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo hidroxialquilo C₁₋₄, un grupo hidroxicicloalquilo C₃₋₅, un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con Ra, un grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₅, un grupo heterocicloalquil sulfonilo monocíclico de 7 miembros, un grupo fluoroalcoxicarbonilamino C₁₋₃, un grupo fluoroalquilcarbonilamino C₁₋₃, un grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 6 miembros sustituido con un grupo hidroxialquilo C₁₋₄ o -(CH₂)_n-C(=O)-NHRf;
- 10 R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;
- Ra es un grupo alquilpirazolilo C₁₋₄, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo o un grupo alquilsulfonilpiperazinilo C₁₋₄;
- Rf es un grupo fluoroalquilo C₁₋₃, un grupo hidroxialquilo C₁₋₄, un grupo hidroxicicloalquilo C₃₋₅, un grupo hidroxicicloalquil C₃₋₅-alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con Rfa;
- 15 Rfa es un grupo alquilpirazolilo C₁₋₄, un grupo fluoroalquiltiazolilo C₁₋₃, un grupo oxadiazolilo o un grupo fluoroalquiloxadiazolilo C₁₋₃ y n es 0 o 1.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo y
- 20 R se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes grupos:



- 25 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxisopropilo, un grupo isopropoxi, un grupo 2-metilpropoxi sustituido con un grupo tetrazolilo, un grupo n-propoxi sustituido con un grupo metilsulfonilpiperazinilo, un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo, un grupo piperidincarbonilo sustituido con un grupo hidroxisopropilo o -(CH₂)_n-C(=O)-NHRf;
- 30 R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- Rf es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo hidroxisopropilo, un grupo metilo sustituido con un grupo trifluorometiltiazolilo, un grupo etilo sustituido con un grupo oxadiazolilo o un grupo etilo sustituido con un grupo trifluorometiloxadiazolilo y n es 0.

- 35 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos (1) a (19) siguientes:

- (1) 4-(4-((1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 40 (2) 4-(4-((4-isopropoxifenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (3) 4-(4-((6-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (4) 2-cloro-4-(4-((6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridazin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo;
- (5) 4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 45 (6) 2-cloro-4-(4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo;

- (7) 4-(4-((6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridazin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (8) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida;
- 5 (9) 4-(4-((6-isopropoxipiridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (10) 4-(4-((6-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-3-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (11) 4-(4-((5-(2-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)propoxi)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 10 (12) 4-(4-((4-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (13) 4-(4-((5-((1,4-oxazepan-4-il)sulfonil)tiazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (14) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazin-3-carboxamida;
- 15 (15) 2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirimidin-5-carboxamida;
- (16) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-((4-(trifluorometil)tiazol-2-il)metil)nicotinamida;
- 20 (17) (R)-N-(1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida;
- (18) (R)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(1-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)nicotinamida y
- 25 (19) 4-(4-((5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-carbonil)oxazol-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.

9. Un agente farmacéutico que comprende, como principio activo, el compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 11. El compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la actividad de andrógenos.

12. El compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores.

40 13. El compuesto de tetrahidropiridopirimidina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un agente farmacéutico.