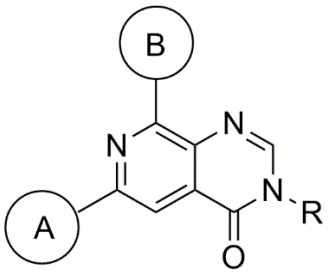
DERIVADOS DE PIRIDOPIRIMIDINONA COMO ANTAGONISTAS DE AHR

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente de EE.UU. N.° 62/939,377, presentada el 22 de noviembre de 2019, la Solicitud de Patente de EE.UU. N.° 63/050,416, presentada el 10 de julio de 2020, y la Solicitud de Patente de EE.UU. N.° 63/091,192, presentada el 13 de octubre de 2020, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

[0002] En el presente documento se desvelan compuestos novedosos de pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona 3,6,8-trisustituida de Fórmula (Ia) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, métodos para preparar dichos compuestos y sales, compuestos intermedios útiles para preparar dichos compuestos y sales, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y sales, y métodos para usar dichos compuestos y sales para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular de cáncer o afecciones con respuestas inmunitarias desreguladas u otros trastornos asociados con una señalización aberrante de AHR. En el presente documento también se desvelan composiciones que comprenden al menos un compuesto de este tipo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una terapia adicional y métodos para tratar el cáncer que comprenden administrar al menos un compuesto de este tipo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una terapia adicional.



(Ia)

[0003] El receptor de hidrocarburos de arilo (AHR, por sus siglas en inglés) es un factor de transcripción activado por ligando, que pertenece a la familia básica hélice-bucle-hélice/Per-Arnt-Sim (bHLH/PAS) que se localiza en el citosol. Tras la unión del ligando, el AHR se transloca al núcleo en donde se heterodimeriza con el ARNT (translocador nuclear de AHR) sobre el cual interactúa con los DRE (elementos de respuesta a dioxina) de genes que responden a AHR para regular su transcripción. El AHR es mejor conocido por unirse a las toxinas ambientales e inducir la maquinaria metabólica, tal como las enzimas del citocromo P 450 (por ejemplo, CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1), necesarias para su eliminación (Reyes et al., Science, 1992, 256(5060):1 193-5). La activación de AHR por xenobióticos ha demostrado su función en numerosos procesos celulares tales como la embriogénesis, la tumorigénesis y la inflamación.

[0004] El AHR se expresa en muchas células del sistema inmunitario, incluidas las células dendríticas (DC, por sus siglas en inglés), macrófagos, linfocitos T y linfocitos NK, y desempeña una función importante en la inmunorregulación (Nguyen et al., *Front. Immunol.*, 2014, 5:551). Se sabe que los ligandos de AHR exógenos clásicos TCDD y 3-metilcolantreno, por ejemplo, inducen una

inmunosupresión profunda, promueven la carcinogénesis e inducen el crecimiento tumoral (Gramatzki et al., *Oncogene*, 2009, 28(28):2593- 605; Bui et al., *Oncogene*, 2009, 28(41):3642-51; Esser et al., *Trends Immunol.*, 2009, 30:447- 454). En el contexto de la inmunosupresión, la activación de AHR promueve la generación de linfocitos T reguladores, inhibe la diferenciación de Th1 y Th17, directa e indirectamente, y disminuye la activación y maduración de las DC (Wang et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 2014, 177(2):521-30; Mezrich et al., *J. Immunol.*, 2010, 185(6):3190-8; Wei et al., *Lab. Invest.*, 2014, 94(5):528-35; Nguyen et al., *PNAS*, 2010, 107(46):19961-6). La activación de AHR modula la respuesta inmunitaria innata y se ha demostrado que la expresión constitutiva de AHR regula negativamente la respuesta del interferón tipo 1 a la infección viral (Yamada et al., *Nat. Immunol.*, 2016, 17(6):687-94). Adicionalmente, los ratones con un AHR constitutivamente activo desarrollan tumores espontáneamente (Andersson et al., *PNAS*, 2002, 99(15):9990-5).

[0005] Además de los xenobióticos, el AHR también puede unirse a los productos metabólicos de la degradación del triptófano. Los metabolitos de triptófano, tales como la quinurenina y el ácido quinurénico, son ligandos de AHR endógenos que activan el AHR en condiciones fisiológicas (DiNatale et al., *Toxicol. Sci.*, 2010, 115(1):89-97; Mezrich et al., *J. Immunol.*, 2010, 185(6):3190-8; Opitz et al., *Nature*, 2011, 478(7368):197-203). Se sabe que otros ligandos endógenos se unen al AHR, aunque actualmente se desconocen sus funciones fisiológicas (Nguyen y Bradfield, *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, 21(1):102-116).

[0006] Las propiedades inmunosupresoras de la degradación de quinurenina y triptófano están bien descritas y están implicadas en la inmunosupresión asociada al cáncer. Las enzimas indolamina-2,3-dioxigenasas 1 y 2 (IDO1/IDO2), así como la triptófano-2,3-dioxigenasa 2 (TDO2), son responsables de catalizar la etapa primera y limitante de la velocidad del metabolismo del triptófano. La degradación del triptófano mediada por IDO1/2 en tumores y ganglios linfáticos drenantes de tumores reduce las respuestas inmunitarias antitumorales y la inhibición de IDO puede suprimir la formación de tumores en modelos animales (Uyttenhove et al., ***Nat. Med.***, 2003, 9(10):1269-74; Liu et al., ***Blood***, 2005, 115(17): 3520-30; Muller et al., ***Nat. Med.***, 11(3):312-9; Metz, ***Cancer Res.***, 2007, 67(15):7082-7).

[0007] La TDO2 también se expresa fuertemente en el cáncer y puede conducir a la producción de quinurenina inmunosupresora. En el glioma, la activación del AHR por la quinurenina, cadena abajo de la degradación del triptófano mediada por TDO, mejora el crecimiento tumoral como consecuencia de la inhibición de las respuestas inmunitarias antitumorales, además de promover directamente la supervivencia y la motilidad de las células tumorales (Opitz et al., Nature, 2011, 478(7368):197-203). Por lo tanto, los ligandos AHR generados por las células tumorales actúan tanto de forma autocrina como paracrina sobre las células tumorales y los linfocitos, respectivamente, para promover el crecimiento tumoral.

[0008] Las terapias adicionales pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer en combinación con AhR. Se han usado inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI, por sus

siglas en inglés) en el tratamiento del cáncer para mejorar la respuesta inmunitaria del huésped. Los ejemplos no limitantes de dianas de ICI incluyen muerte programada 1 (PD-1), ligando para PD-1 (PD-L1) y antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4).

[0009] PD-1 es altamente expresado por linfocitos T activados, linfocitos B, células dendríticas (DC) y linfocitos citolíticos naturales (NK), mientras que PD-L1 puede expresarse en varios tipos de células tumorales.

[0010] Los ICI están actualmente aprobados por la Food and Drug Administration para tratar el melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, carcinoma urotelial, cáncer de pulmón microcítico, carcinoma de células escamosas de esófago, cáncer de cuello del útero, linfoma primario de linfocitos B grandes del mediastino, cáncer colorrectal MSI-H/dMMR, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Merkel, cáncer de mama triple negativo y carcinoma cutáneo de células escamosas.

[0011] La presente divulgación se refiere a una pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona 3,6,8-trisustituida novedosa de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de la presente divulgación inhiben eficazmente el AHR y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis del cáncer y/u otras afecciones en donde los ligandos de AHR exógenos y endógenos inducen respuestas inmunitarias desreguladas, crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia de células

tumorales, inmunosupresión en el contexto del cáncer, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia de células tumorales, inmunosupresión en el contexto de respuestas inmunitarias celulares inapropiadas del cáncer, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, la proliferación y/o la supervivencia de células tumorales, la inmunosupresión en el contexto del cáncer, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por AHR, tales como, por ejemplo, tumores líquidos y sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, tumores de cabeza y cuello, incluidos tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluidos tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, incluidos tumores de colon, colorrectales y de páncreas, tumores hepáticos, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

[0012] La presente divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente divulgación también se refiere a métodos de tratamiento que comprenden administrar al menos un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o una composición farmacéutica de la presente

divulgación. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o afección mediada por la señalización de AHR. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con una señalización aberrante de AHR. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para inhibir la proliferación de células cancerosas mediada por la señalización de AHR.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013] La figura 1 muestra el régimen de dosificación para el estudio de modelo singénico *in vivo* usando ratones Balb/C CT26.

[0014] La figura 2 muestra las curvas de crecimiento tumoral del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **7** en un modelo de ratón de cáncer de colon singénico resistente a la terapia anti PD-L1.

[0015] La figura 3 muestra el peso del tumor tras la finalización del estudio del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **7** en un modelo de ratón de cáncer de colon singénico resistente a la terapia anti PD-L1.

[0016] La figura 4 muestra las curvas de crecimiento tumoral del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **30** en un modelo de ratón de cáncer de colon singénico resistente a la terapia anti PD-L1.

[0017] La figura 5 muestra el peso del tumor tras la finalización del estudio del vehículo frente al anticuerpo

PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **30** en un modelo de ratón de cáncer de colon singénico resistente a la terapia anti PD-L1.

[0018] La figura 6 muestra las curvas de crecimiento tumoral del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **30** en un modelo de ratón de cáncer de colon singénico resistente a la terapia anti PD-L1.

[0019] La figura 7 muestra el peso del tumor tras la finalización del estudio del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **30** en un modelo de ratón de cáncer de colon singénico resistente a la terapia anti PD-L1.

[0020] La figura 8 muestra las curvas de crecimiento tumoral del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **9** en un modelo de ratón de cáncer de colon singénico resistente a la terapia anti PD-L1.

[0021] La figura 9 muestra el peso del tumor tras la finalización del estudio del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **9** en un modelo de ratón de cáncer de colon singénico resistente a la terapia anti PD-L1.

[0022] La figura 10 muestra las curvas de crecimiento tumoral del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **9** en un modelo de ratón de cáncer de colon singénico resistente a la terapia anti PD-L1.

[0023] La figura 11 muestra el peso del tumor tras la finalización del estudio del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el

Compuesto N.° **9** en un modelo de ratón de cáncer de colon singénico resistente a la terapia anti PD-L1.

[0024] La figura 12 muestra las curvas de crecimiento tumoral del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **46** en un modelo de ratón de cáncer de colon singénico resistente a la terapia anti PD-L1.

[0025] La figura 13 muestra el peso del tumor tras la finalización del estudio del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **46** en un modelo de ratón de cáncer de colon singénico resistente a la terapia anti PD-L1.

[0026] La figura 14 muestra un gráfico de la concentración plasmática media en el tiempo para el Compuesto N.° **46** después de 1 mg/kg IV y 10 mg/kg PO en ratones CD1.

[0027] La figura 15 muestra un gráfico de la concentración plasmática media en el tiempo para el Compuesto N.° **46** después de 1 mg/kg IV y 3 mg/kg PO en ratas SD.

[0028] La figura 16 muestra un gráfico de la concentración plasmática media en el tiempo para el Compuesto N.° **9** después de 1 mg/kg IV y 10 mg/kg PO en ratones CD1.

[0029] La figura 17 muestra un gráfico de la concentración plasmática media en el tiempo para el Compuesto N.° **9** después de 1 mg/kg IV y 3 mg/kg PO en ratas SD.

[0030] Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable como se define

en el presente documento y que tiene la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas de ácidos inorgánicos, cuyos ejemplos no limitantes incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y las obtenidas de ácidos orgánicos, cuyos ejemplos no limitantes incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido esteárico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y ácido láctico.

[0031] Los ejemplos no limitantes adicionales de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas cuando un protón ácido en un compuesto precursor se reemplaza por un ion metálico, cuyos ejemplos no limitantes incluyen un ion de metal alcalino y un ion de metal alcalinotérreo, y las formadas cuando un protón ácido presente en un compuesto precursor se reemplaza por un ion amonio, un ion amonio primario, un ion amonio secundario, un ion amonio terciario o un ion amonio cuaternario. Los ejemplos no limitantes de metales alcalinos y metales alcalinotérreos incluyen sodio, potasio, litio, calcio, aluminio, magnesio, cobre, cinc, hierro y manganeso. Los ejemplos no limitantes adicionales de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las que comprenden uno o más contraiones y zwitteriones.

[0032] Se entiende que los intervalos proporcionados en el presente documento son abreviaturas de todos los valores

dentro del intervalo. Por ejemplo, se entiende que un intervalo de 1 a 50 incluye cualquier número, combinación de números o subintervalo del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50. La misma regla se aplica a cualquier otro intervalo descrito en el presente documento, incluso si los valores dentro del intervalo no se mencionan específicamente en la presente divulgación.

[0033] Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de puntos de control" y "terapia con inhibidores de puntos de control" se usan indistintamente para referirse a cualquier agente terapéutico, incluido cualquier compuesto químico de molécula pequeña, anticuerpo, molécula de ácido nucleico o polipéptido, o cualquier fragmento de los mismos, que inhiba una o más vías inhibidoras, lo que permite una actividad inmunitaria más extensa. En algunas realizaciones, una terapia con inhibidores de puntos de control comprende administrar al menos un inhibidor de puntos de control a un paciente que necesita dicho tratamiento.

[0034] Como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "compuesto" se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica a la de una colección de estereoisómeros (por ejemplo, una colección de racematos, una colección de estereoisómeros cis/trans o una colección de estereoisómeros (*E*) y (*Z*)). Por lo tanto, las mezclas geométricas y conformacionales de los presentes compuestos y sales están dentro del alcance de la divulgación. A menos que se indique

de otro modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la divulgación están dentro del alcance de la divulgación.

[0035] Como se usa en el presente documento, "estereoisómero" se refiere a enantiómeros y diastereómeros.

[0036] Como se usa en el presente documento, el término "tautómero" se refiere a uno de dos o más isómeros de un compuesto que existen juntos en equilibrio y se intercambian fácilmente por la migración de un átomo o grupo dentro de la molécula.

[0037] A menos que se indique de otro modo, la nomenclatura usada para describir grupos químicos o restos como se usa en el presente documento sigue la convención en donde, leyendo el nombre de izquierda a derecha, el punto de unión al resto de la molécula está en el lado derecho del nombre. Por ejemplo, el grupo "(alcoxi C_{1-3})alquilo C_{1-3}", está unido al resto de la molécula en el extremo alquilo. Ejemplos adicionales incluyen metoxietilo, en donde el punto de unión está en el extremo etilo, y metilamino, en donde el punto de unión está en el extremo amina.

[0038] A menos que se indique de otro modo, cuando un grupo químico se describe por su fórmula o estructura química que tiene un resto de enlace terminal indicado por "-", se entenderá que "-" representa el punto de unión. En algunas realizaciones, una línea ondulada (es decir $\sim$) representa el punto de unión.

[0039] Como se usa en el presente documento, un "acilo" o "alcanoílo" es un grupo funcional con Fórmula RCO-, en donde R está unido al átomo de carbono del grupo funcional carbonilo por un enlace sencillo y "-" representa el punto

de unión al resto de la molécula. Los ejemplos no limitantes de acilos incluyen formilo (HC(O)-, también llamado metanoílo), acetilo ($CH_3C(O)$-, también llamado etanoílo) y benzoílo (PhC(O)-).

[0040] Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alifático" significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o sin sustituir que está completamente saturada y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo es una cadena hidrocarburo de 1 a 20 átomos de carbono de alquilo. En algunas realizaciones, un grupo alquilo contiene de uno a doce átomos de carbono (C_1-C_{12}). En algunas realizaciones, un grupo alquilo contiene de uno a ocho átomos de carbono (C_1-C_8). En algunas realizaciones, un grupo alquilo contiene de uno a seis átomos de carbono (C_1-C_6). En algunas realizaciones, un grupo alquilo contiene de uno a cuatro átomos de carbono (C_1-C_4). En algunas realizaciones, un grupo alquilo cíclico contiene de tres a seis átomos de carbono (C_3-C_6). Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo lineal, ramificado y cíclico sustituidos y sin sustituir incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroximetilo, clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, trifluoroetilo y trifluoropropilo.

[0041] Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi").

[0042] Como se usan en el presente documento "halo" y "halógeno" son intercambiables y se refieren a átomos de halógeno tales como flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

[0043] "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno o más átomos de halo (F, Cl, Br, I). Por ejemplo, "fluorometilo" se refiere a un grupo metilo sustituido por uno o más átomos de flúor (por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo).

[0044] "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido por uno o más átomos de halo (F, Cl, Br, I). Por ejemplo, "fluorometoxi" se refiere a un grupo metoxi sustituido por uno o más átomos de flúor (por ejemplo, monofluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi).

[0045] "Hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno o más grupos hidroxi (-OH).

[0046] Como se usan en el presente documento indistintamente, el término "cicloalquilo" y la expresión "grupo cicloalquilo" se refieren a un radical hidrocarburo monovalente saturado cíclico de tres a doce átomos de carbono que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo comprende de tres a ocho átomos de carbono (C_3-C_8). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo comprende de tres a seis átomos de carbono (C_3-C_6). Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos sustituidos y sin

sustituir incluyen ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

[0047] Como se usan en el presente documento indistintamente, el término "alquileno" y la expresión "grupo alquileno" se refieren a un radical hidrocarburo divalente saturado (es decir, que tiene dos puntos de unión al resto de la molécula) que comprende de uno a doce átomos de carbono (C_1-C_{12}). Los grupos alquileno pueden ser lineales, ramificados o cíclicos. Los grupos alquileno pueden estar sustituidos o sin sustituir. En algunas realizaciones, un grupo alquileno comprende de uno a ocho átomos de carbono (C_1-C_8). En algunas realizaciones, un grupo alquileno comprende de uno a seis átomos de carbono (C_1-C_6). En algunas realizaciones, un grupo alquileno comprende de uno a cuatro átomos de carbono (C_1-C_4). Los ejemplos no limitantes de grupos alquileno incluyen metileno y etileno.

[0048] Como se usan en el presente documento indistintamente, el término "alquenilo" y la expresión "grupo alquenilo" se refieren un radical hidrocarburo monovalente (es decir, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula) que comprende de dos a ocho átomos de carbono (C_2-C_8) con al menos un sitio de instauración (es decir, un doble enlace sp2 carbono-carbono). Los grupos alquenilo pueden ser lineales, ramificados o cíclicos. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene de dos a seis átomos de carbono (C_2-C_6). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene de dos a cuatro átomos de carbono (C_2-C_4). Los grupos alquenilo pueden

tener orientaciones E o Z. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen etenilo (también llamado vinilo), 1-propenilo, iso-propenilo y 2-cloroetenilo.

[0049] Como se usan en el presente documento indistintamente, el término "alquenileno" y la expresión "grupos alquenileno" se refieren a un radical hidrocarburo divalente (es decir, que tiene dos puntos de unión al resto de la molécula) de dos a ocho átomos de carbono (C_2-C_8) con al menos un sitio de instauración (por ejemplo, un doble enlace sp2 carbono-carbono). Los grupos alquenileno pueden ser lineales, ramificados o cíclicos. Los grupos alquenileno pueden estar sustituidos o sin sustituir. En algunas realizaciones, un grupo alquileno contiene de dos a seis átomos de carbono (C_2-C_6). En algunas realizaciones, un grupo alquileno contiene de dos a cuatro átomos de carbono (C_2-C_4). Los grupos alquileno pueden tener orientaciones E o Z. Un ejemplo no limitante de un grupo alquenilo es etenileno (también llamado vinileno).

[0050] Como se usan en el presente documento indistintamente, el término "alquinilo" y la expresión "grupo alquinilo" se refieren a un radical hidrocarburo monovalente (es decir, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula) de dos a ocho átomos de carbono (C_2-C_8) con al menos un sitio de instauración (es decir, un triple enlace sp carbono-carbono). Los grupos alquinilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo contiene de dos a seis átomos de carbono (C_2-C_6). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo contiene de dos a cuatro átomos de carbono

(C_2-C_4). Un ejemplo no limitante de un grupo alquinilo es etinilo.

[0051] Como se usan en el presente documento indistintamente, el término "alquinileno" y la expresión "grupo alquinileno" se refieren a un radical hidrocarburo divalente (es decir, que tiene dos puntos de unión al resto de la molécula) de dos a ocho átomos de carbono (C_2-C_8) con al menos un sitio de instauración (es decir, un triple enlace sp carbono-carbono). Los grupos alquinileno pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquinileno pueden estar sustituidos o sin sustituir. En algunas realizaciones, un grupo alquinileno contiene de dos a seis átomos de carbono (C_2-C_6). En algunas realizaciones, un grupo alquinileno contiene de dos a cuatro átomos de carbono (C_2-C_4). Un ejemplo no limitante de un grupo alquinileno es etinileno.

[0052] Como se usan en el presente documento, "grupos aromáticos" o "anillos aromáticos" se refieren a grupos químicos que contienen sistemas anulares planos conjugados con orbitales electrónicos pi deslocalizados compuestos por electrones orbitales [4n+2] p, en donde n es un número entero que varía de 0 a 6. Los ejemplos no limitantes de grupos aromáticos incluyen grupos arilo y heteroarilo.

[0053] Como se usan en el presente documento indistintamente, el término "arilo" y la expresión "grupo arilo" se refieren a un radical hidrocarburo monovalente (es decir, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula) aromático de 6-20 átomos de carbono (C_6-C_{20}). Los grupos arilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo sustituidos y sin sustituir incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo,

4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-fenoxifenilo, 3-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-dimetilaminofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 3-aminofenilo, 3-metilaminofenilo, 3-(2-hidroxietoxi)fenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

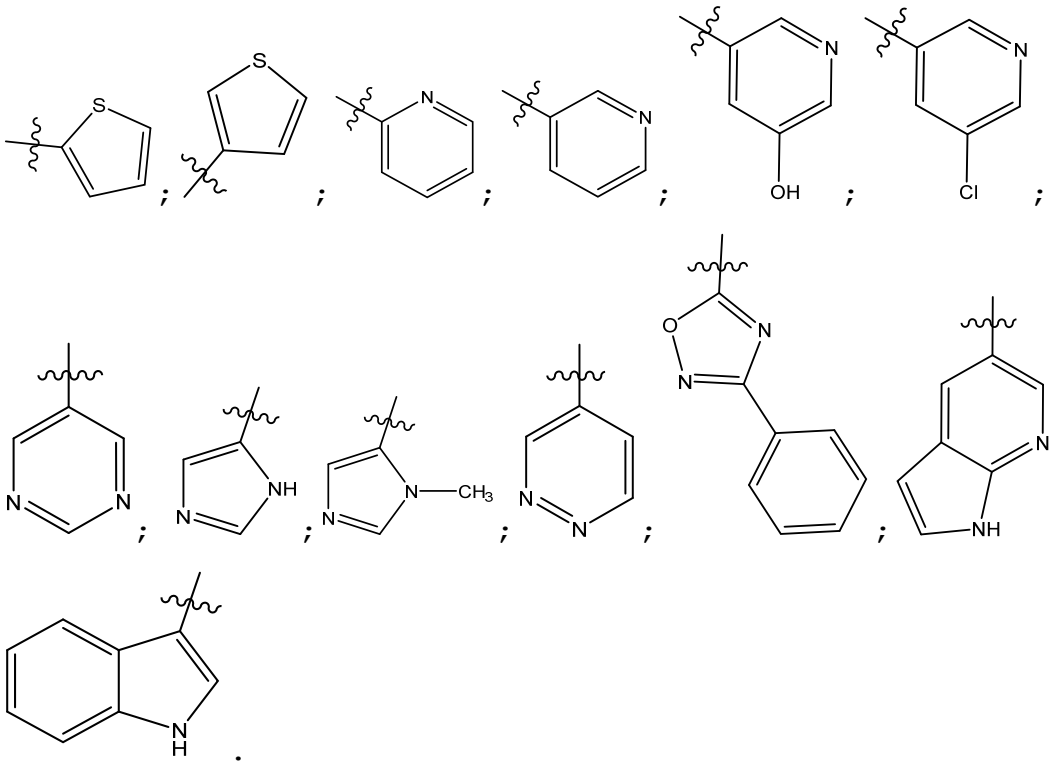
[0054] Como se usa en el presente documento, el término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de carbono de la cadena se reemplaza por un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Un grupo heteroalquilo puede estar sustituido o sin sustituir.

[0055] Como se usan en el presente documento indistintamente, los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterociclilo" y la expresión "grupo heterocíclico" se refieren a un sistema anular saturado o parcialmente insaturado de 3 a 20 átomos, en donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, un grupo heterocicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos. En algunas realizaciones, un grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a 7 átomos. En algunas realizaciones, un grupo heterocicloalquilo es

monocíclico. En algunas realizaciones, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico. En algunas realizaciones, un grupo heterocicloalquilo comprende anillos fusionados. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo sin sustituir y sustituidos incluyen pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, azetidinilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 3-hidroxipirrolidinilo, 3-metoxipirrolidinilo y benzodioxolilo.

[0056] Como se usan en el presente documento indistintamente, el término "heteroarilo" y la expresión "grupo heteroarilo" se refieren a un sistema anular aromático de 3 a 20 átomos, en donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo contiene de 5 a 20 átomos. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo contiene de 5 a 9 átomos. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo contiene 5 átomos. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo contiene 6 átomos. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo contiene 7 átomos. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es monocíclico. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es bicíclico. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo contiene anillos fusionados. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazolilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazolilo, oxazolilo,

isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo y 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen:



[0057] Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que puede o no estar "sustituido". Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno en un grupo (tal como en un grupo alquilo, grupo alquileno, grupo alquenilo, grupo alquenileno, grupo alquinilo, grupo alquinileno, grupo

arilo, grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo) por uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes que reemplazan un solo átomo de hidrógeno incluyen halógeno, hidroxilo y amino. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes que reemplazan dos átomos de hidrógeno incluyen oxo y meteno. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes que reemplazan tres átomos de hidrógeno incluyen nitrilo.

[0058] Los ejemplos adicionales no limitantes de sustituyentes incluyen:

grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, cuyos ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

grupos alquenilo C_2-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, cuyos ejemplos no limitantes incluyen etenilo (también llamado vinilo), 1-propenilo e iso-propenilo;

grupos alquinilo C_2-C_8 lineales y ramificados, cuyos ejemplos no limitantes incluyen etinilo;

grupos arilo sustituido y sin sustituir, cuyos ejemplos no limitantes incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-cianofenilo, 2-dimetilaminofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-isopropilfenilo, 1-naftilo y 2-naftilo;

grupos heterocíclicos sustituidos y sin sustituir, cuyos ejemplos no limitantes incluyen pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, azetidinilo, dihidrofuranilo,

tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 3-hidroxipirrolidinilo y 3-metoxipirrolidinilo;

grupos heteroarilo sustituidos y sin sustituir, cuyos ejemplos no limitantes incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazolilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazolilo, indolilo, benzotiazolilo y 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo;

$-(CR_aR_b)_zOR_c$, cuyos ejemplos no limitantes incluyen -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2OH$ y $-OCH_2CH_3$;

$-(CR_aR_b)_zN(R_c)(R_d)$, cuyos ejemplos no limitantes incluyen $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$,

un átomo de halógeno, cuyos ejemplos no limitantes incluyen un átomo de flúor (-F) y un átomo de cloro (-Cl);

$-(CR^aR^b)_zCN$;

$-(CR^aR^b)_zNO_2$;

$-CH_xX_y$, en donde X es un átomo de halógeno y x + y suman hasta 3, cuyos ejemplos no limitantes incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$ y $-CF_3$;

$-(CR^aR^b)_zC(O)R^c$, cuyos ejemplos no limitantes incluyen $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$ y $-CH_2COCH_3$;

$-(CR^aR^b)_zC(O)OR^c$, cuyos ejemplos no limitantes incluyen CO_2H, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ y $-CH_2CO_2CH_3$,

$-(CR^aR^b)_zC(O)N(R^c)(R^d)$, cuyos ejemplos no limitantes incluyen $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CH_2CON(CH_3)_2$;

$-(CR^aR^b)_zSO_2R^c$; cuyos ejemplos no limitantes incluyen $-SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2H$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$ y $-CH_2SO_2C_6H_5$; y

$-(CR^aR^b)_zSO_3R^c$; cuyos ejemplos no limitantes incluyen $-SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $-CH_2SO_3H$,

$-CH_2SO_3CH_3$, $-SO_3C_6H_5$ y $-CH_2SO_3C_6H_5$;

en donde cada uno de R^a y R^b se elige independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir, cada uno de R^c y R^d se elige independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir y arilo, o en donde R^c y R^d forman juntos un sistema anular que comprende de 3 a 7 átomos, y z se elige de 0, 1, 2, 3 y 4.

[0059] Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una preparación que está en tal forma que permite que la actividad biológica del principio activo sea eficaz, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se administraría la composición. En algunas realizaciones, dichas composiciones pueden ser estériles.

[0060] Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" en "sal farmacéuticamente aceptable" y "excipiente farmacéuticamente aceptable", se refiere a un componente que es, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0061] La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a un material farmacéuticamente aceptable elegido de un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, una

dispersión, un auxiliar de suspensión, un agente tensioactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservante, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, hialuronidasa y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente acuoso.

[0062] "Tratamiento", "tratar" y "que trata" se refieren a revertir, aliviar (por ejemplo, aliviar uno o más síntomas) y/o retrasar la progresión de una afección o trastorno médico descrito en el presente documento.

[0063] Los términos "enfermedad" y "trastorno" se usan en el presente documento indistintamente y se refieren a cualquier alteración en el estado del cuerpo o de alguno de los órganos, interrumpiendo o perturbando el desempeño de las funciones y/o provocando síntomas tales como malestar, disfunción, angustia o incluso la muerte de la persona afectada o de aquellos en contacto con una persona. Una enfermedad o trastorno también puede relacionarse con un destemple, una dolencia, un padecimiento, un malestar, un estado enfermizo, un mal, una queja, una indisposición o una afección.

[0064] Como se usa en el presente documento, "sujeto" significa un sujeto animal, tal como un sujeto mamífero, y particularmente seres humanos.

[0065] Como se usa en el presente documento, el término "administrar" se refiere a la colocación de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o una composición farmacéutica que lo comprende en un tejido de mamífero o un sujeto mediante un método o vía que da como resultado una localización al menos parcial del compuesto,

sal y/o composición en un sitio o ubicación tisular deseado.

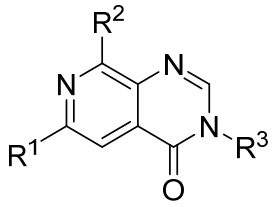
[0066] Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o sal que produce un efecto deseado para el que se administra (por ejemplo, mejora en los síntomas de una enfermedad o afección mediada por la señalización de AhR, disminución de la gravedad de tal enfermedad o afección o un síntoma de la misma, y/o la reducción de la progresión de cualquiera de los anteriores). La cantidad exacta de una dosis eficaz dependerá del propósito del tratamiento y un experto en la materia podrá determinarla usando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

[0067] Un experto habitual en la materia reconocerá que, cuando se desvela una cantidad de un compuesto, la cantidad relevante de una forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es una cantidad equivalente a la cantidad de la base libre del compuesto. Las cantidades de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables desveladas en el presente documento se basan en la forma de base libre del compuesto relevante. Por ejemplo, "10 mg de al menos una entidad elegida de los compuestos de las Fórmulas I o Ia y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos" se refiera a 10 mg de un compuesto de las Fórmulas I o Ia o una cantidad de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de las Fórmulas I o Ia equivalente a 10 mg del compuesto relevante de las Fórmulas I o Ia.

[0068] La "eficacia" de un compuesto o composición de la divulgación puede evaluarse mediante cualquier método conocido por un experto en la materia, incluidos los

descritos en los ejemplos de esta divulgación. La eficacia se puede establecer ***in vitro*** (bioquímica y/o biológica en células cultivadas) y/o ***in vivo***. La eficacia ***in vitro*** puede usarse para extrapolar o predecir algún grado de eficacia ***in vivo***, en un sujeto animal o en un sujeto humano. Se puede usar una referencia, un estándar o una comparación. El término "eficaz" para inhibir un receptor (tal como AhR) y/o la señalización mediada por la enzima en el contexto de esta divulgación y las reivindicaciones significa reducir/activar la actividad del receptor y/o la activación y la propagación de la vía de señalización en términos de activación de una molécula cadena abajo o un efecto biológico conocido por una cantidad detectable o medible en relación con la actividad inicial. Esto puede evaluarse ***in vitro*** o ***in vivo*** y, en algunos casos, extrapolarse a lo que podría ser una actividad o beneficio ***in vivo*** por parte de un experto en la materia. En algunas realizaciones, la reducción o activación se mide en términos de porcentaje de reducción o activación, en relación con la actividad en ausencia de exposición al compuesto de la divulgación, incluyendo, por ejemplo, al menos el 5 %, al menos el 10 %, 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 % o aproximadamente el 100 %. La actividad también puede estar dentro de un intervalo, por ejemplo, 5-10 %, 10-20 % y cualquier otro intervalo de intervalo entre el 1 % y el 100 %. Una cantidad es "eficaz" ***in vivo*** si produce algún beneficio para el sujeto al que se administra el compuesto o la sal.

[0069] En el presente documento se desvelan compuestos de Fórmula (I):



(I)

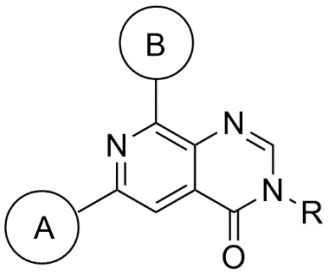
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

cada uno de R^1 y R^2 se elige independientemente de alquilos opcionalmente sustituidos, ésteres opcionalmente sustituidos, heteroalquilos opcionalmente sustituidos, acilos opcionalmente sustituidos, amidas opcionalmente sustituidas, arilos opcionalmente sustituidos, heteroarilos opcionalmente sustituidos, cicloalquilos opcionalmente sustituidos, aminas opcionalmente sustituidas y heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos; y

R^3 se elige de hidrógeno, alquilos opcionalmente sustituidos, acilos opcionalmente sustituidos, amidas opcionalmente sustituidas, arilos opcionalmente sustituidos, cicloalquilos opcionalmente sustituidos, ésteres opcionalmente sustituidos, heteroalquilos opcionalmente sustituidos, heteroarilos opcionalmente sustituidos, heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos, aminas opcionalmente sustituidas, ciano, halos, hidroxi y -C(O)H.

[0070] En algunas realizaciones, R^2 es una dialquil amina. En algunas realizaciones, R^2 es una dietil amina.

[0071] En el presente documento también se desvelan compuestos de Fórmula Ia:



(Ia)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

el anillo A se elige de arilos opcionalmente sustituidos, heteroarilos opcionalmente sustituidos, cicloalquilos opcionalmente sustituidos y heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos;

el anillo B se elige de arilos opcionalmente sustituidos, heteroarilos opcionalmente sustituidos, cicloalquilos opcionalmente sustituidos y heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos; y

R se elige de hidrógeno, alquilos opcionalmente sustituidos, acilos opcionalmente sustituidos, amidas opcionalmente sustituidas, arilos opcionalmente sustituidos, cicloalquilos opcionalmente sustituidos, ésteres opcionalmente sustituidos, heteroalquilos opcionalmente sustituidos, heteroarilos opcionalmente sustituidos, heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos, amino, ciano, halos, hidroxi y -C(O)H.

[0072] En algunas realizaciones, el anillo A se elige de arilos de 6-10 miembros, heteroarilos de 5-10 miembros, cicloalquilos de 3-10 miembros y heterocicloalquilos de 3-10 miembros, en donde cada arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros

y heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 5 casos de R^A.

[0073] En algunas realizaciones, el anillo B se elige de arilos de 6-10 miembros, heteroarilos de 5-10 miembros, cicloalquilos de 3-10 miembros y heterocicloalquilos de 3-10 miembros, en donde cada arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros y heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 5 casos de R^B.

[0074] En algunas realizaciones, R se elige de hidrógeno, alquilos C_1-C_{10}, arilos de 6-10 miembros, -C(O)R', -C(O)NR'R', cicloalquilos de 3-10 miembros, -C(O)OR', heteroalquilos C_1-C_{10}, heteroarilos de 5-10 miembros, heterocicloalquilos de 3-10 miembros, amino, ciano, halos, hidroxi y -C(O)H, en donde cada alquilo C_1-C_{10}, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros, heteroalquilo C_1-C_{10}, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 5 casos de R^C.

[0075] En algunas realizaciones, cada R' se elige independientemente de hidrógeno, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, hidroxialquilos C_1-C_{10} y heteroalquilos C_1-C_{10}.

[0076] En algunas realizaciones, cada R^A se elige independientemente de halos, hidroxi, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, haloalcoxis C_1-C_{10}, hidroxialquilos C_1-C_{10} y NR''R''.

[0077] En algunas realizaciones, cada R^B se elige independientemente de halos, hidroxi, alquilos C_1-C_{10},

haloalquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, haloalcoxis C_1-C_{10}, hidroxialquilos C_1-C_{10} y NR''R''.

[0078] En algunas realizaciones, cada R^C se elige independientemente de halos, hidroxi, ciano, alquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, cicloalquilos de 3-10 miembros, heterocicloalquilos de 3-10 miembros, arilos de 6-10 miembros y heteroarilos de 5-10 miembros.

[0079] En algunas realizaciones, cada R'' se elige independientemente de hidrógeno, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, hidroxialquilos C_1-C_{10} y heteroalquilos C_1-C_{10}.

[0080] En algunas realizaciones, el anillo A se elige de arilos de 6-10 miembros, heteroarilos de 5-8 miembros, cicloalquilos de 3-10 miembros y heterocicloalquilos de 3-10 miembros, en donde cada arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros y heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 5 casos de R^A;

el anillo B se elige de arilos de 6-10 miembros, heteroarilos de 5-10 miembros, cicloalquilos de 3-10 miembros y heterocicloalquilos de 3-10 miembros, en donde cada arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros y heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 5 casos de R^B;

R se elige de hidrógeno, alquilos C_1-C_{10}, arilos de 6-10 miembros, -C(O)R', -C(O)NR'R', cicloalquilos de 3-10 miembros, -C(O)OR', heteroalquilos C1-C10, heteroarilos de 5-10 miembros, heterocicloalquilos de 3-10 miembros, amino, ciano, halos, hidroxi y -C(O)H, en donde cada alquilo C_1-C_{10}, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros,

heteroalquilo C_1-C_{10}, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 5 casos de R^C;

cada R' se elige independientemente de hidrógeno, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, hidroxialquilos C_1-C_{10} y heteroalquilos C_1-C_{10};

cada R^A se elige independientemente de halos, hidroxi, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, haloalcoxis C_1-C_{10}, hidroxialquilos C_1-C_{10} y NR''R'';

cada R^B se elige independientemente de halos, hidroxi, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, haloalcoxis C_1-C_{10}, hidroxialquilos C_1-C_{10} y NR''R'';

cada R^C se elige independientemente de halos, hidroxi, ciano, alquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, cicloalquilos de 3-10 miembros, heterocicloalquilos de 3-10 miembros, arilos de 6-10 miembros y heteroarilos de 5-10 miembros; y

cada R'' se elige independientemente de hidrógeno, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, hidroxialquilos C_1-C_{10} y heteroalquilos C_1-C_{10}.

[0081] En algunas realizaciones, el anillo A se elige de cicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 5 casos de R^A. En algunas realizaciones, el anillo A se elige de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo opcionalmente sustituido por 1 a 5 casos de R^A. En algunas realizaciones, el anillo A se elige de arilos de 6-8 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 5 casos de R^A. En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 casos de R^A. En algunas realizaciones,

el anillo A se elige de heteroarilos de 5-8 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 5 casos de R^A.

[0082] En algunas realizaciones, el anillo A se elige de pirrolilo, furanilo, furazanilo, tiofenilo, imidazolilo, isotiazoílo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo, en donde cada uno de pirrolilo, furanilo, furazanilo, tiofenilo, imidazolilo, isotiazoílo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 3 casos de R^A.

[0083] En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 casos de R^A. En algunas realizaciones, el anillo A se elige de heterocicloalquilos de 5-8 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 5 casos de R^A. En algunas realizaciones, el anillo A se elige de pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, azepinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo, en donde cada uno de pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, azepinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 3 casos de R^A. En algunas realizaciones, el anillo A es piperidinilo o morfolino opcionalmente sustituido por 1 a 3 casos de R^A.

[0084] En algunas realizaciones, cada R^A se elige independientemente de halos, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, haloalcoxis C_1-C_{10} y NR''R''. En algunas realizaciones,

cada R^B se elige independientemente de halos, alquilos C_1-C_{10} y haloalquilos C_1-C_{10}. En algunas realizaciones, cada R^C se elige independientemente de halos, hidroxi, ciano, alquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, cicloalquilos de 3-8 miembros, heterocicloalquilos de 3-8 miembros y arilos de 6-8 miembros. En algunas realizaciones, cada R'' se elige independientemente de hidrógeno y alquilos C_1-C_{10}.

[0085] En algunas realizaciones, cada R^A se elige independientemente de halos, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, haloalcoxis C_1-C_{10} y NR''R'';

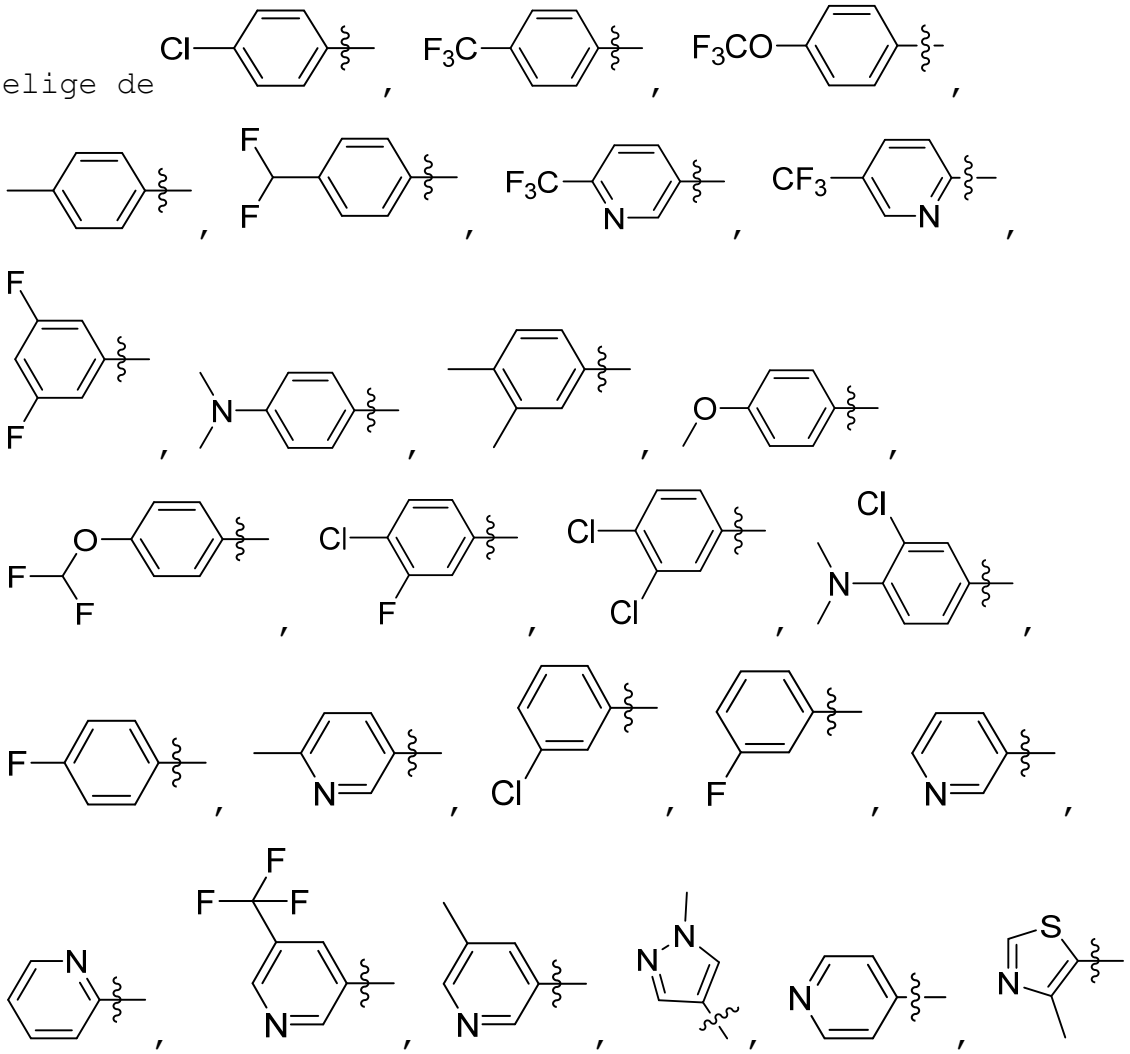
cada R^B se elige independientemente de halos, alquilos C_1-C_{10} y haloalquilos C_1-C_{10};

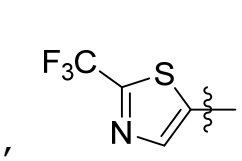
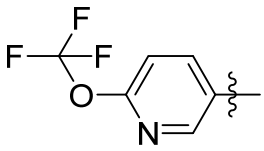
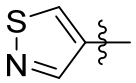
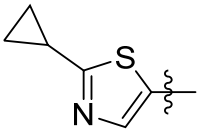
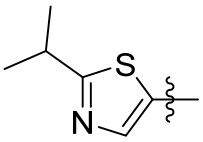
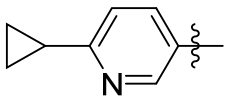
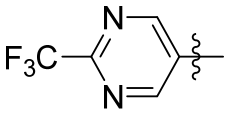
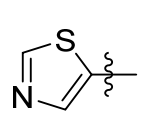
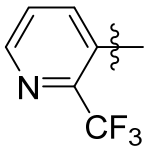
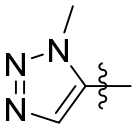
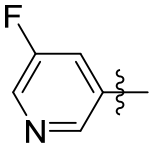
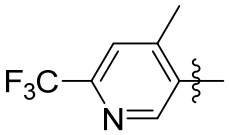
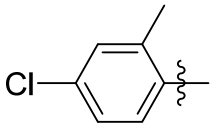
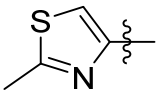
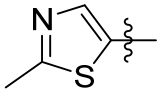
cada R^C se elige independientemente de halos, hidroxi, ciano, alquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, cicloalquilos de 3-8 miembros, heterocicloalquilos de 3-8 miembros y arilos de 6-8 miembros; y

cada R'' se elige independientemente de hidrógeno y alquilos C_1-C_{10}.

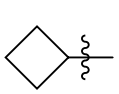
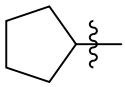
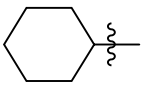
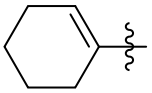
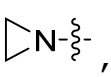
[0086] En algunas realizaciones, el anillo B se elige de arilos de 6-8 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 5 casos de R^B. En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 casos de R^B. En algunas realizaciones, el anillo B se elige de heteroarilos de 5-8 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 5 casos de R^B. En algunas realizaciones, el anillo B se elige de pirrolilo, furanilo, furazanilo, tiofenilo, imidazolilo, isotiazoílo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinonilo y pirimidinilo, en donde cada uno de pirrolilo, furanilo, furazanilo, tiofenilo, imidazolilo, isotiazoílo, isoxazolilo,

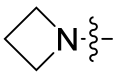
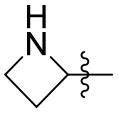
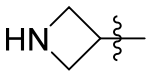
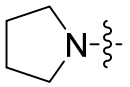
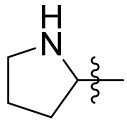
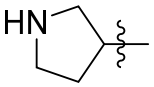
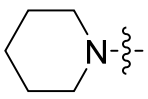
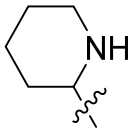
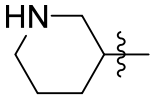
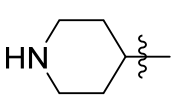
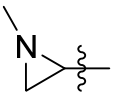
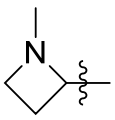
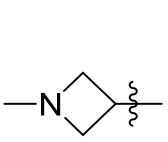
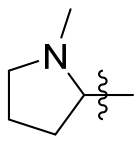
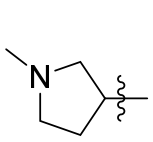
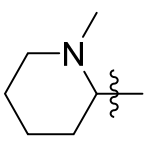
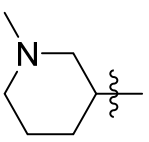
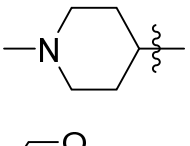
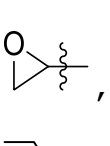
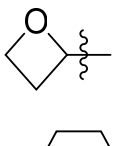
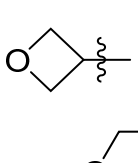
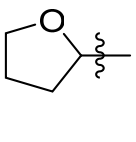
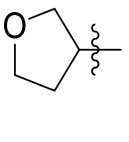
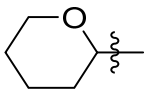
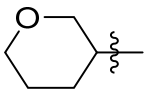
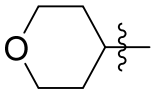
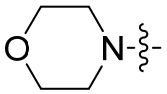
oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 3 casos de R^B. En algunas realizaciones, el anillo B se elige de pirazolilo, isotiazoílo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo y tiofenilo, en donde cada uno de pirazolilo, isotiazoílo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo y tiofenilo está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 3 casos de R^B.

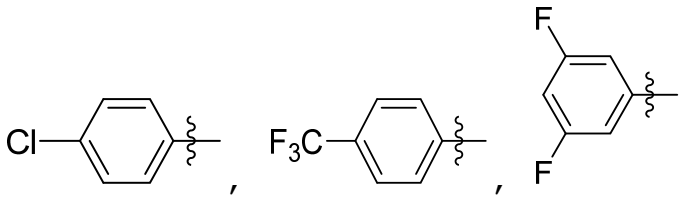
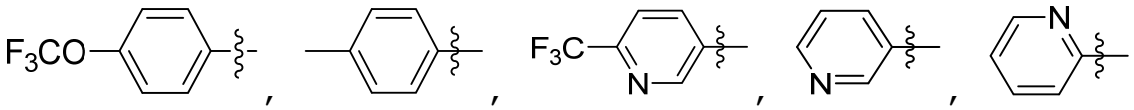
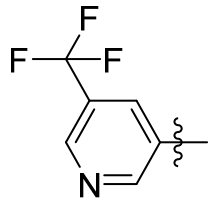
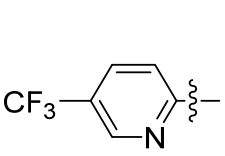
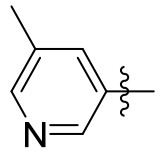
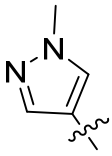
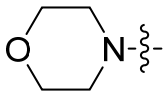
[0087] En algunas realizaciones, el anillo A se elige de 

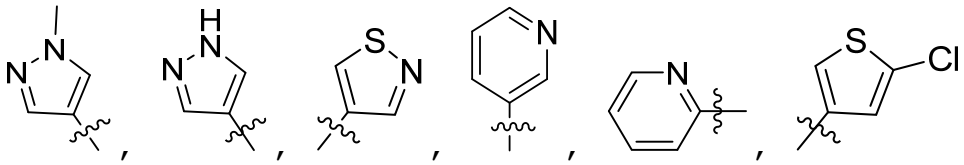
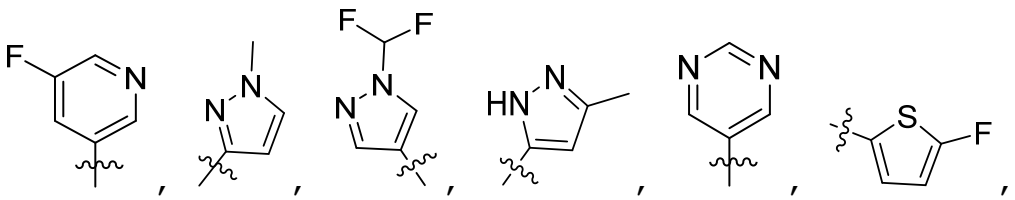
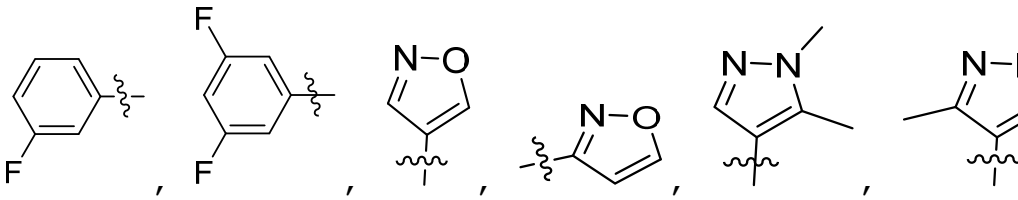

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

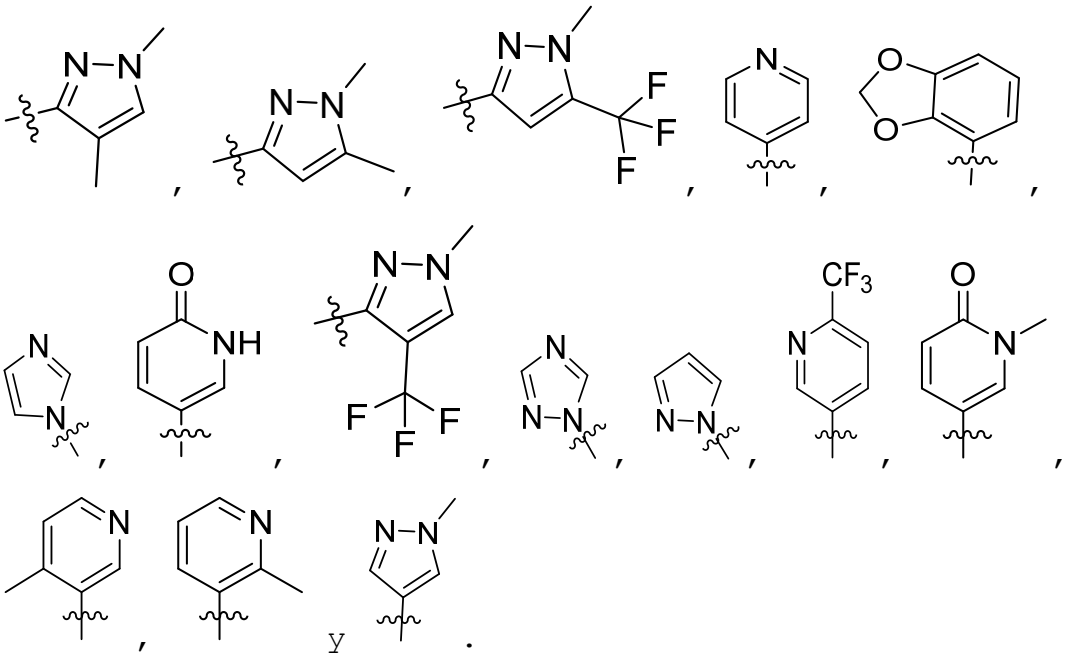
[0088] En algunas realizaciones, el anillo A se elige de


,

,

,

,

,

,

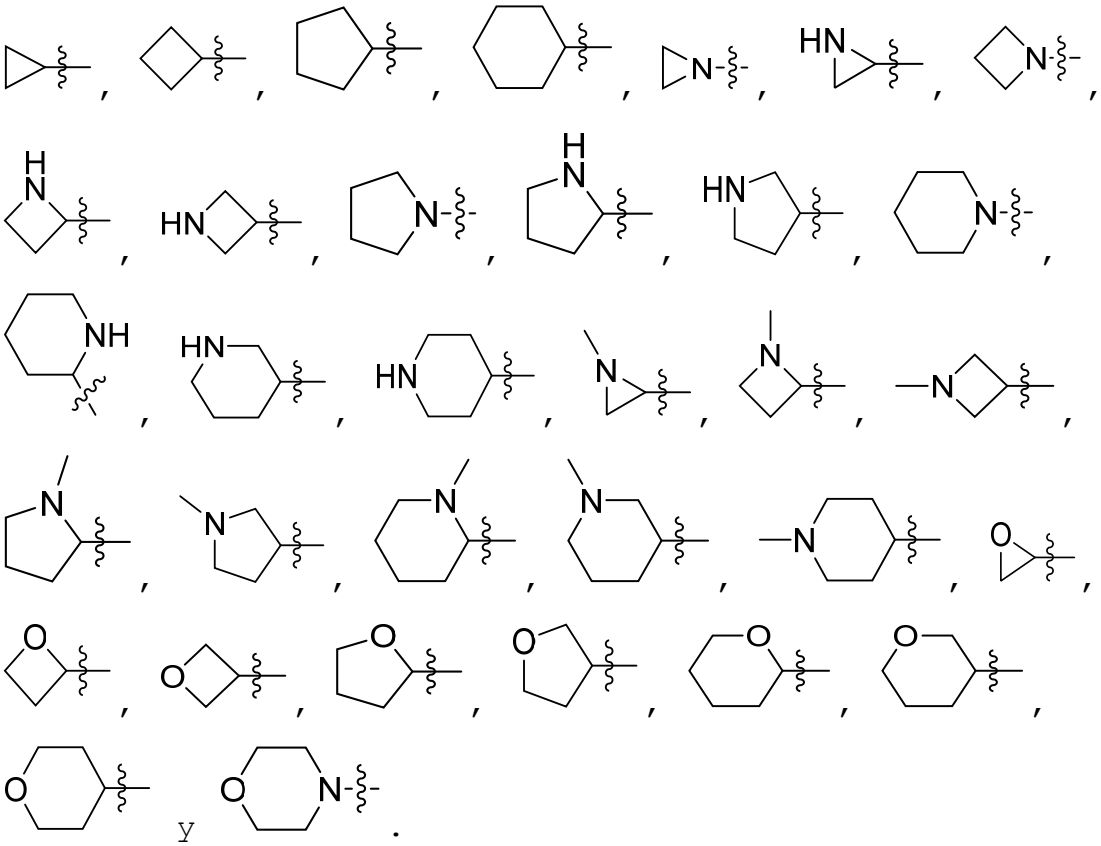
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

[0089] En algunas realizaciones, el anillo A se elige de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

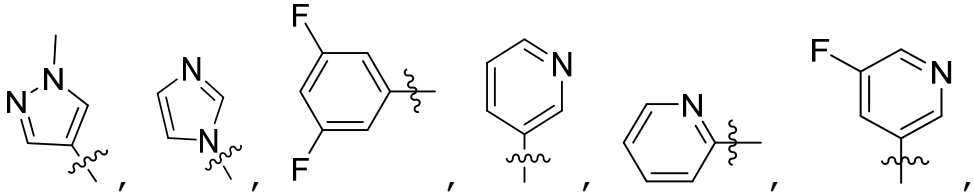
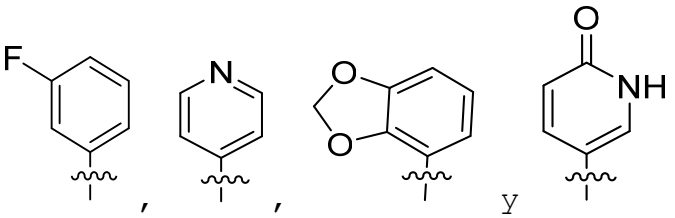
[0090] En algunas realizaciones, el anillo B se elige de  ,  ,  .



[0091] En algunas realizaciones, el anillo B es de

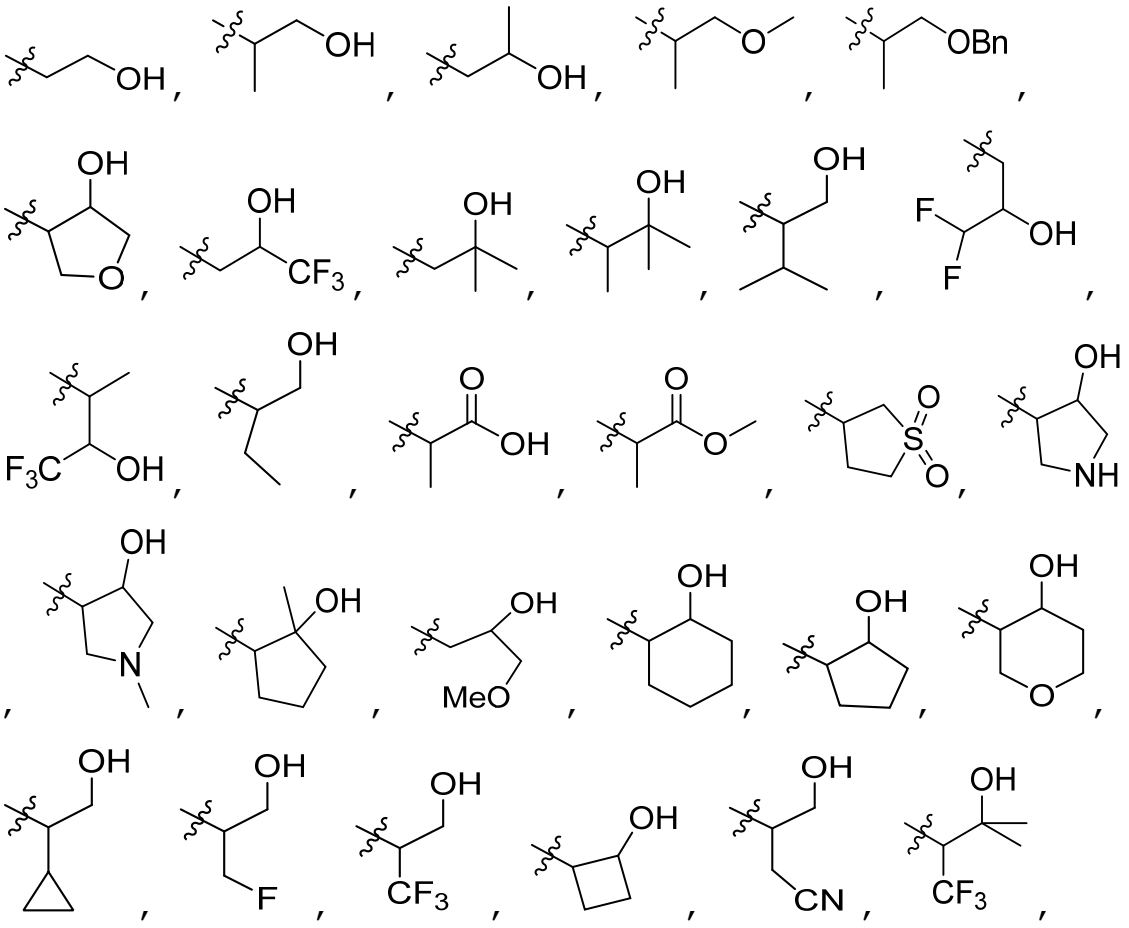


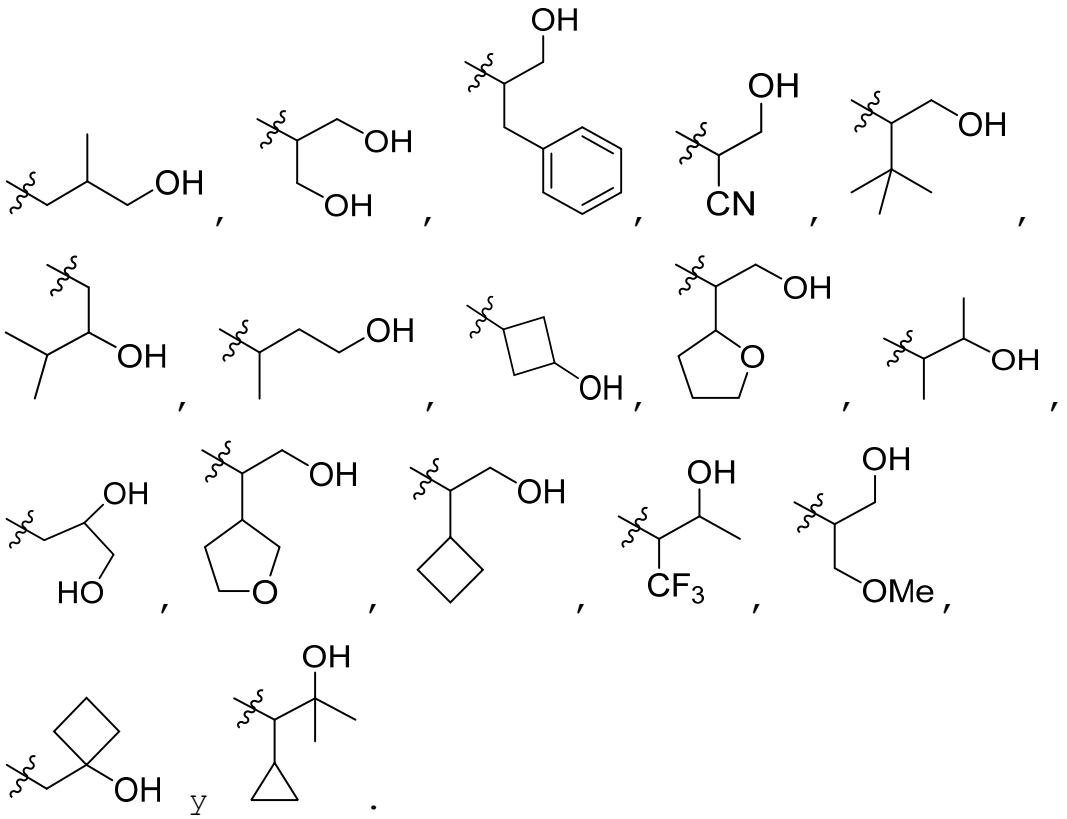
[0092] En algunas realizaciones, el anillo B se elige de

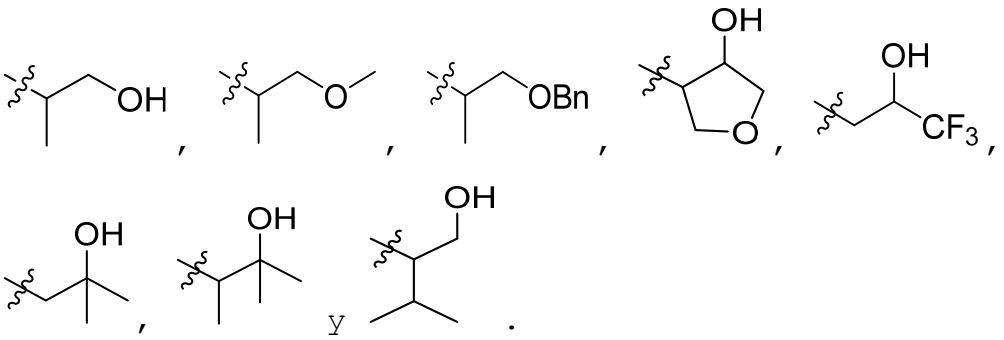
y .

[0093] En algunas realizaciones, R se elige de metilo,

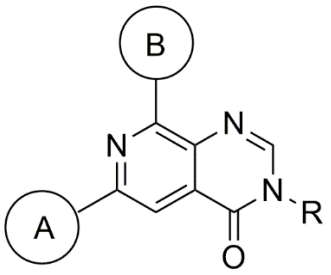




[0094] En algunas realizaciones, R se elige de metilo,



[0095] En el presente documento también se desvelan compuestos de Fórmula Ib:



(Ib)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en donde:

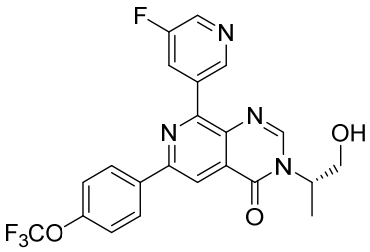
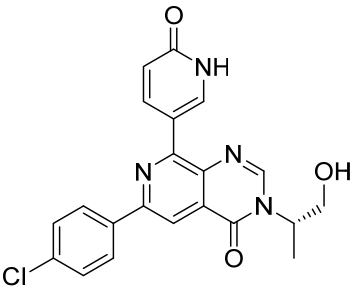
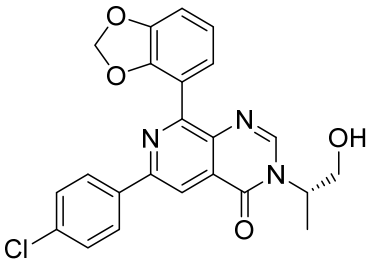
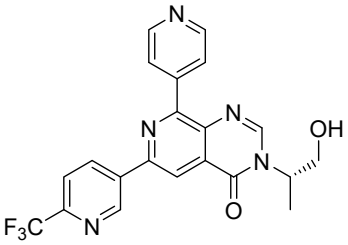
el anillo A se elige de heteroarilos opcionalmente sustituidos y heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos;

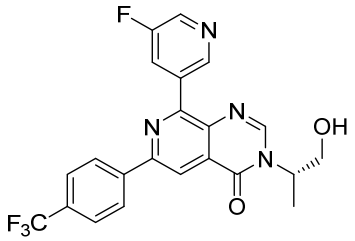
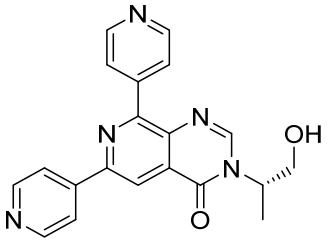
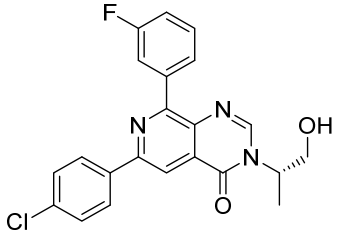
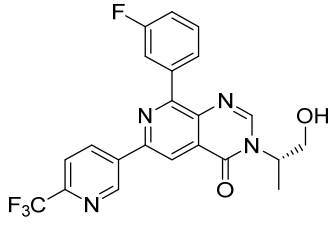
el anillo B se elige de heteroarilos opcionalmente sustituidos y heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos; y

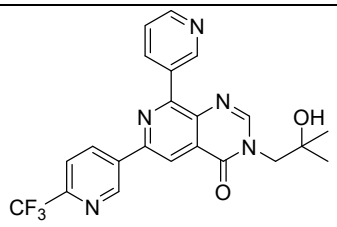
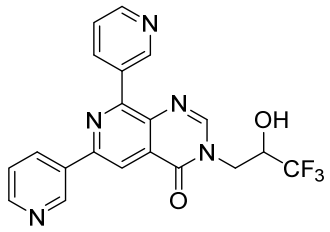
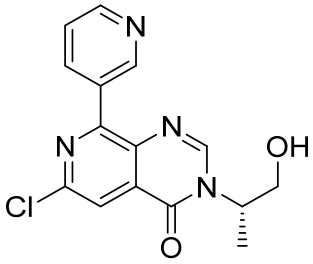
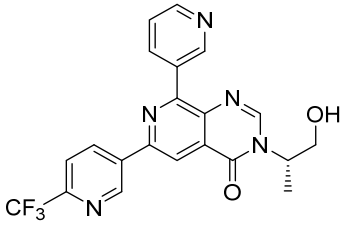
R se elige de hidrógeno, alquilos opcionalmente sustituidos, acilos opcionalmente sustituidos, amidas opcionalmente sustituidas, arilos opcionalmente sustituidos, cicloalquilos opcionalmente sustituidos, ésteres opcionalmente sustituidos, heteroalquilos opcionalmente sustituidos, heteroarilos opcionalmente sustituidos, heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos, amino, ciano, halos, hidroxi y -C(O)H.

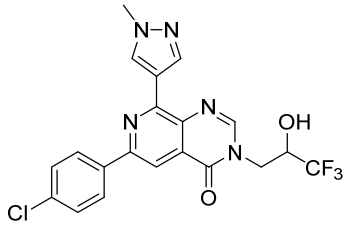
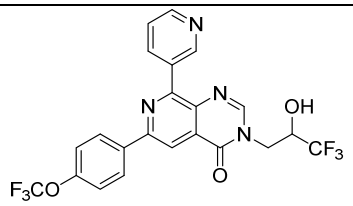
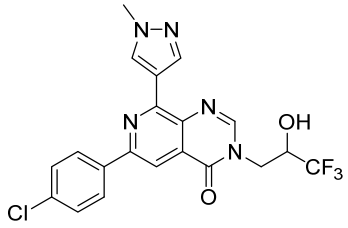
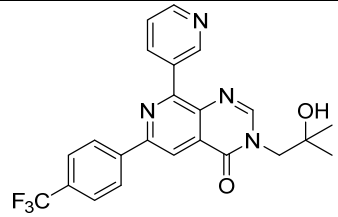
[0096] En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a uno o más compuestos mencionados en la **Tabla 1.**

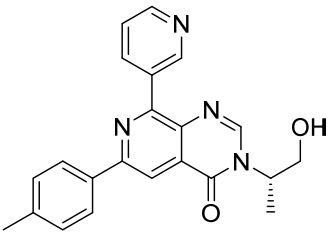
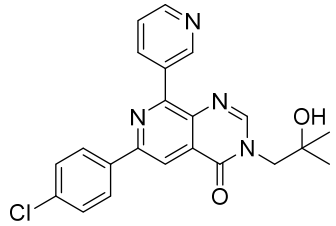
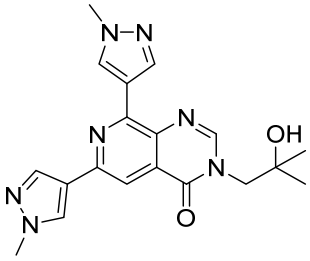
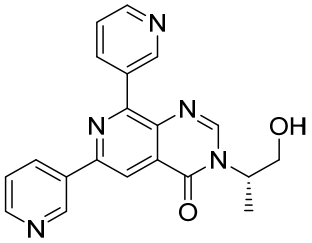
Tabla 1

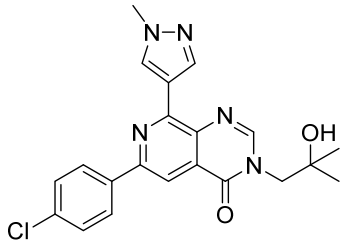
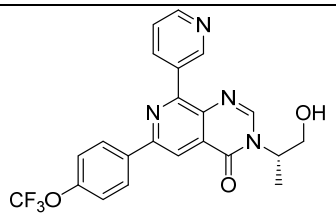
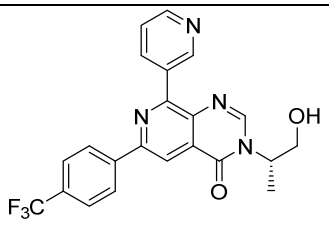
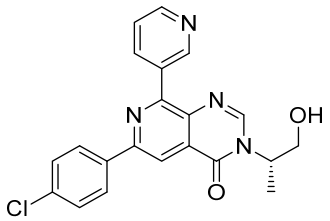
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
1	 8-(5-fluoropiridin-3-il)-3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3H,4H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	**2**	 5-[6-(4-clorofenil)-3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]-4-oxo-3H,4H-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona
3	 8-(2H-1,3-benzodioxol-4-il)-6-(4-clorofenil)-3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]-	**4**	 3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]-8-(piridin-4-il)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3H,4H-

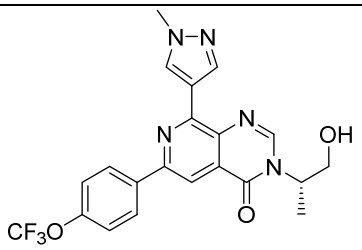
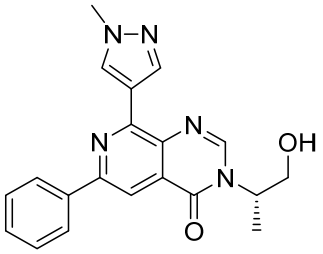
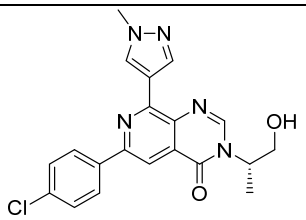
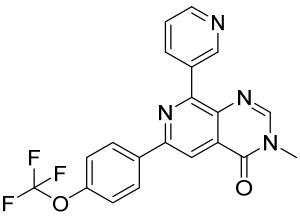
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	3H,4H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona		pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona
5	 8-(5-fluoropiridin-3-il)-3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3H,4H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	**6**	 3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]-6,8-bis(piridin-4-il)-3H,4H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona
7	 6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]-3H,4H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	**8**	 8-(3-fluorofenil)-3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3H,4H-

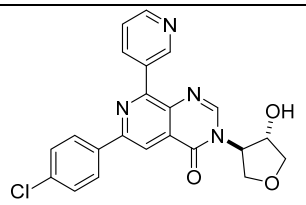
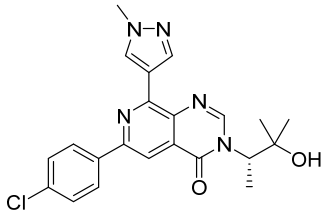
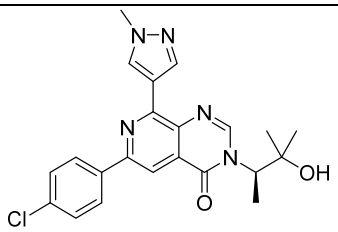
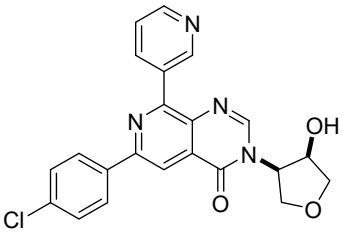
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
			pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona
9	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**10**	 6,8-di(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
11	 (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**12**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-

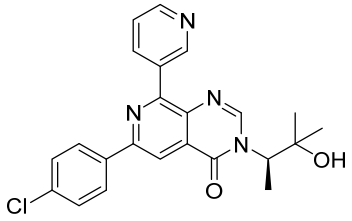
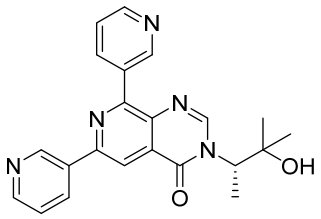
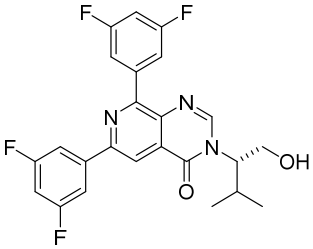
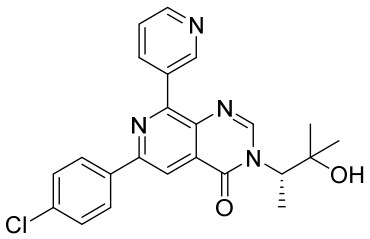
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
			d]pirimidin-4(3H)-ona
13	 6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**14**	 8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
15	 6-(4-clorofenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido	**16**	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-

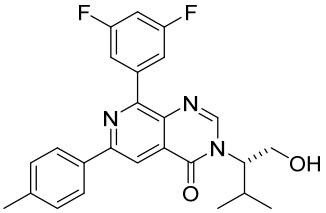
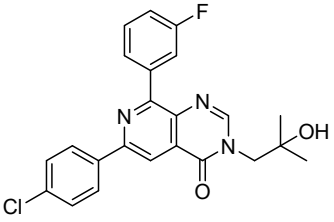
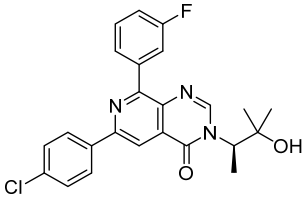
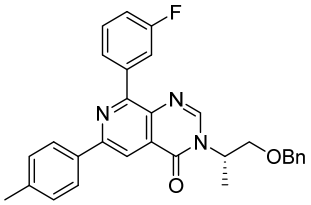
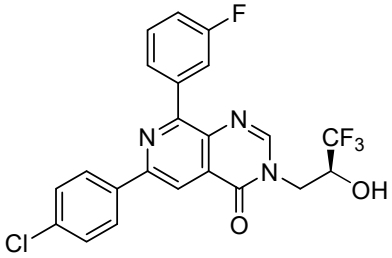
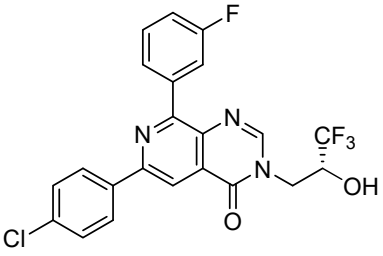
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona		d]pirimidin-4(3H)-ona
17	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**18**	 6-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
19	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,8-bis(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**20**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-di(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

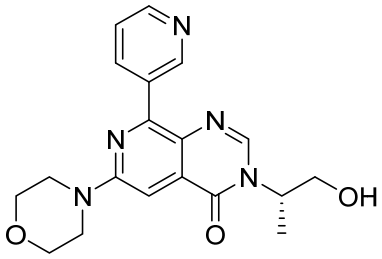
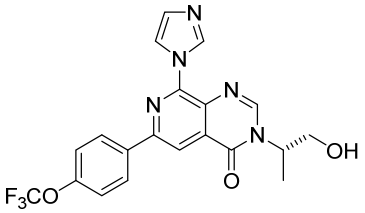
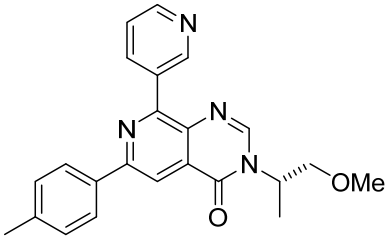
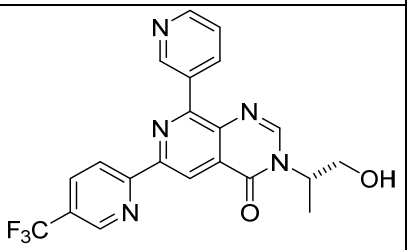
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
21	 6-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**22**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
23	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**24**	 (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

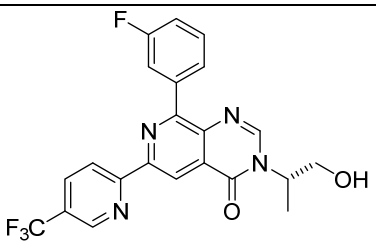
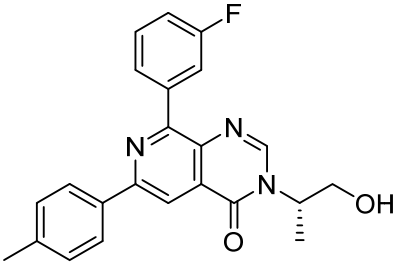
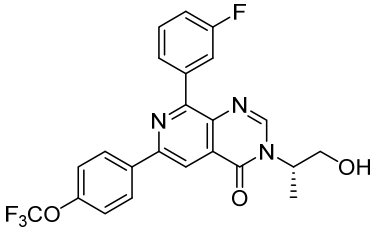
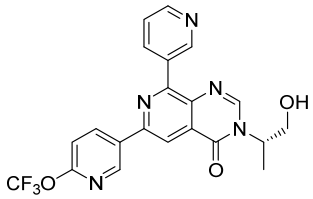
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
25	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**26**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
27	 (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**28**	 3-metil-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

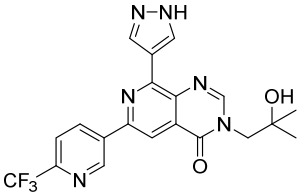
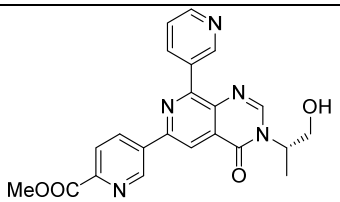
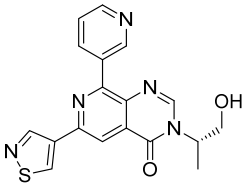
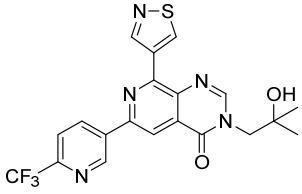
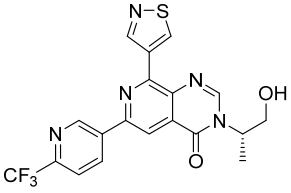
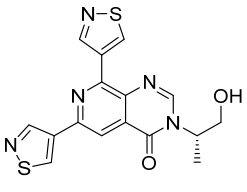
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
29	 rac-6-(4-clorofenil)-3-((*trans*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**30**	 (S)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
31	 (R)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**32**	 rac-6-(4-clorofenil)-3-((*cis*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

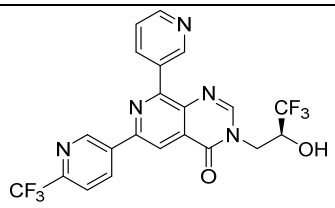
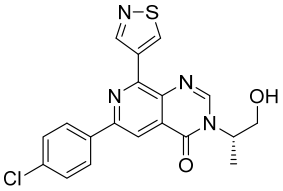
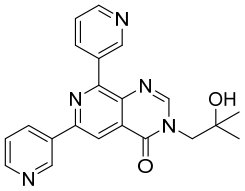
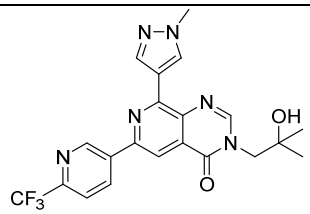
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
33	 (R)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**34**	 (S)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6,8-di(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
35	 (S)-6,8-bis(3,5-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**36**	 (S)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

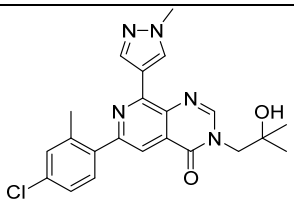
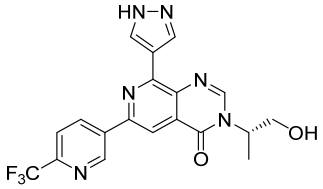
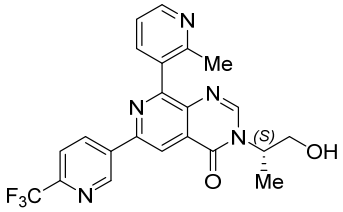
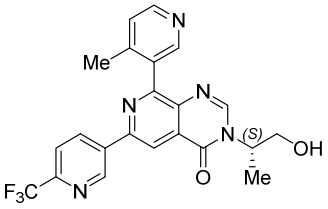
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
37	 (S)-8-(3,5-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**38**	 6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
39	 (R)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**40**	 (S)-3-(1-(benciloxi)propan-2-il)-8-(3-fluorofenil)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
41		**42**	

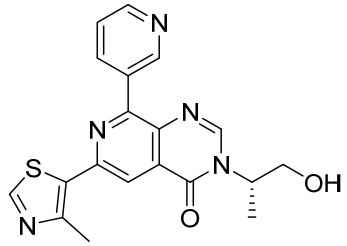
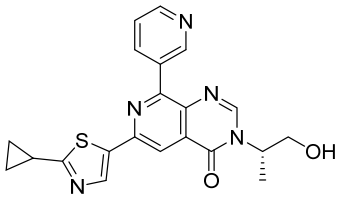
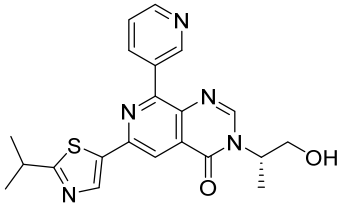
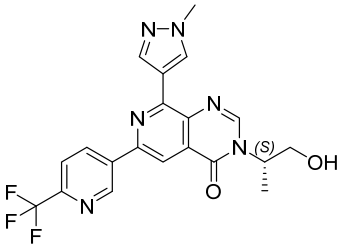
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, enantiómero 1		6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, enantiómero 2
43	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-morfolino-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**44**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
45	 (S)-3-(1-metoxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-	**46**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-

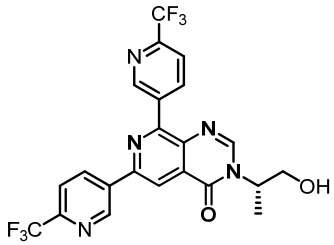
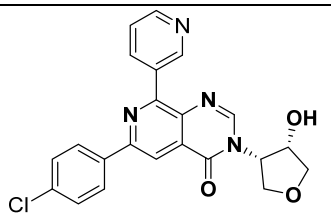
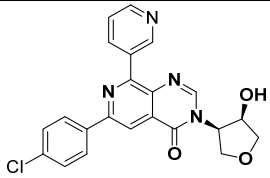
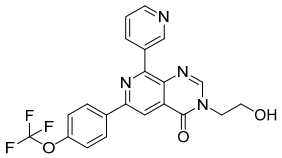
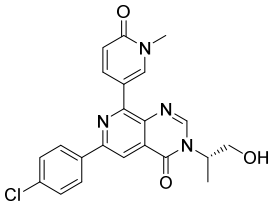
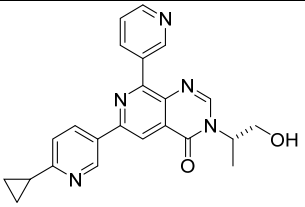
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	d]pirimidin-4(3H)-ona		(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
47	 (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**48**	 (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
49	 (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**50**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

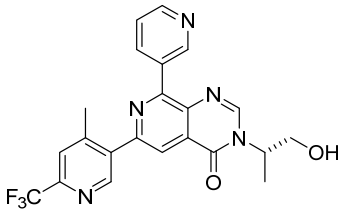
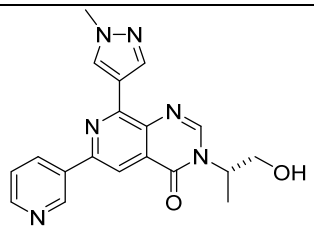
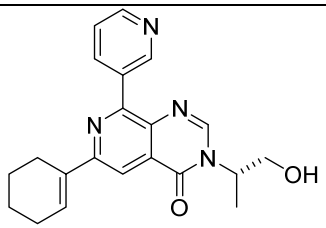
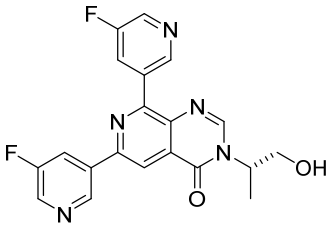
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
51	 (*S*)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**52**	 (*S*)-5-(3-(1-hidroxipropan-2-il)-4-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-6-il)picolinato de metilo
53	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(isotiazol-4-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**54**	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(isotiazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
55	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-	**56**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-

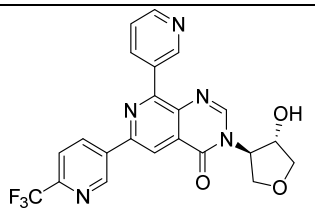
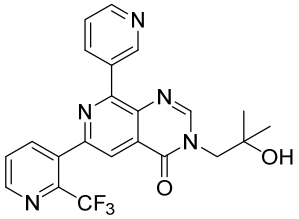
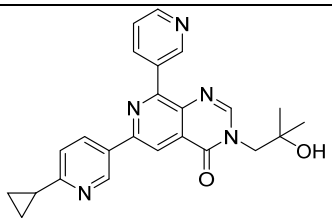
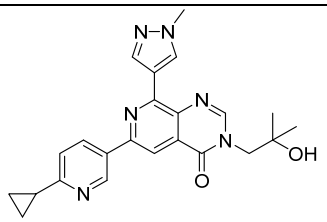
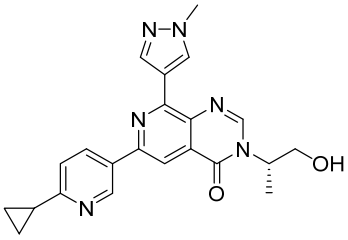
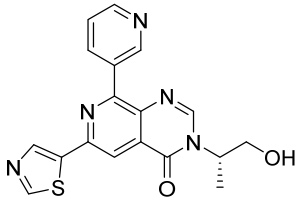
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	8-(isotiazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		6,8-di(isotiazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
57	 (*S*)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**58**	 (*S*)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(isotiazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
59	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,8-di(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**60**	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)pirid

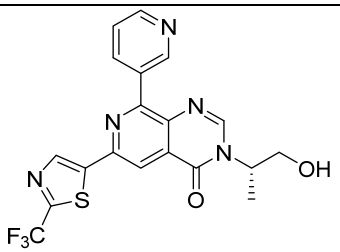
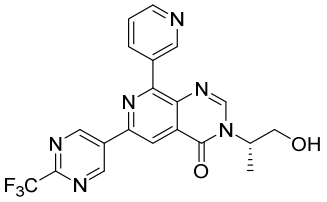
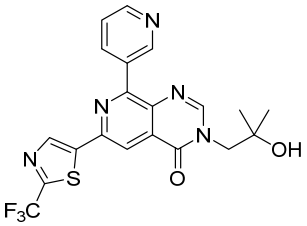
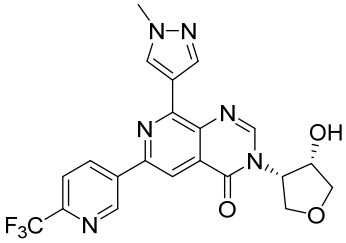
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
			in-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
61	 6-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**62**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
63	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(2-metilpiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**64**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(4-metilpiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

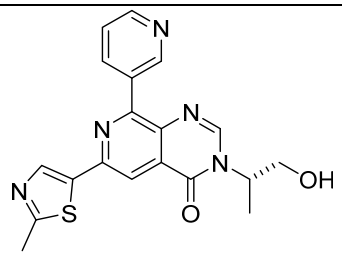
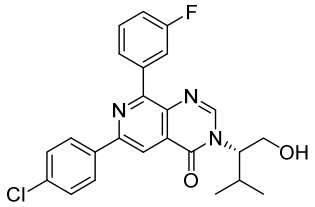
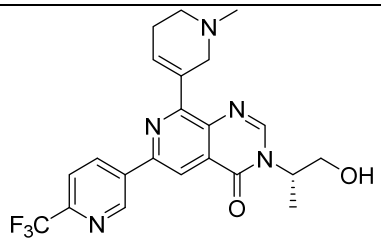
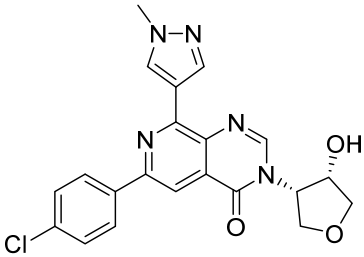
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
65	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-metiltiazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**66**	 (S)-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
67	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-isopropiltiazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**68**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

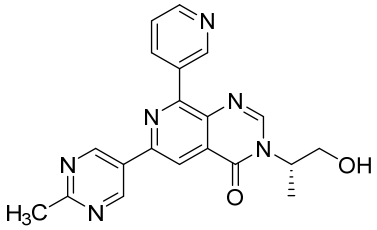
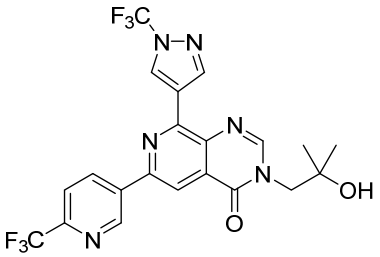
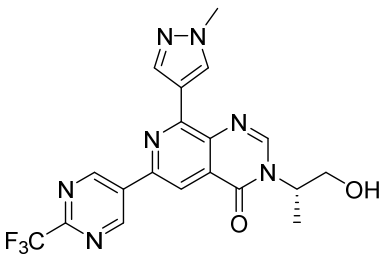
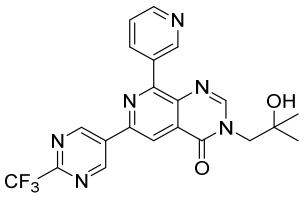
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
69	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-bis(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**70**	 6-(4-clorofenil)-3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona.
71	 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**72**	 3-(2-hidroxietil)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
73	 (*S*)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-6-oxo-	**74**	 (*S*)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(1-

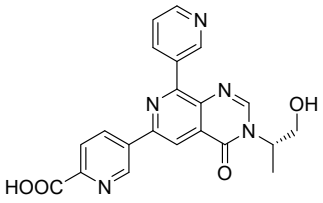
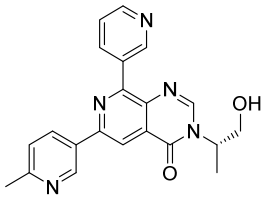
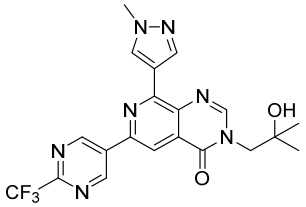
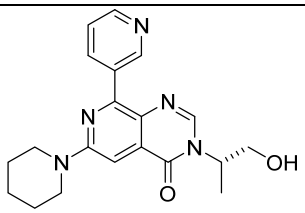
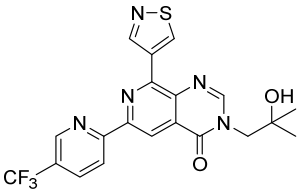
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	1,6-dihidropiridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
75	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**76**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
77	 (*S*)-6-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**78**	 (*S*)-6,8-bis(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

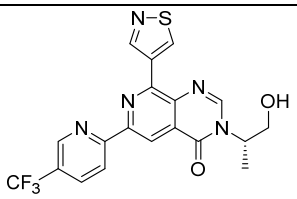
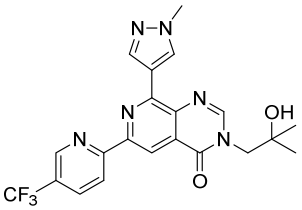
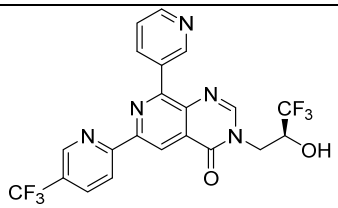
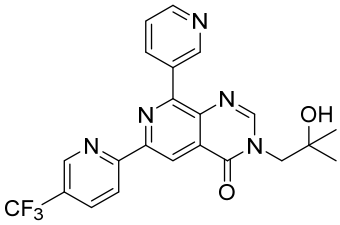
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
79	 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**80**	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
81	 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**82**	 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
83		**84**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-

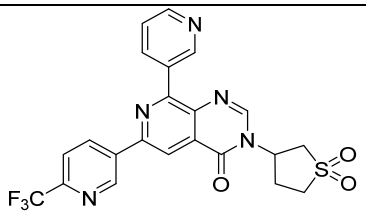
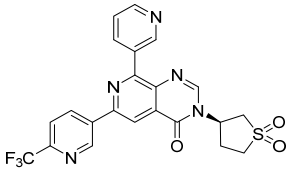
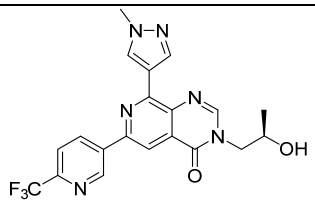
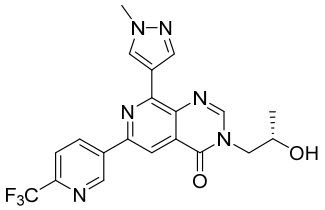
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	(S)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		8-(piridin-3-il)-6-(tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
85	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**86**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
87	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazo	**88**	 3-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-

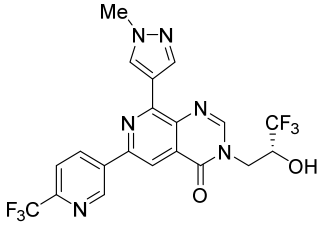
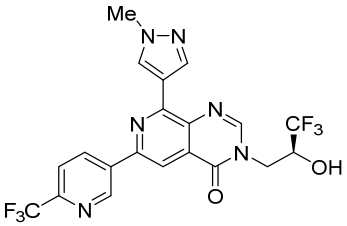
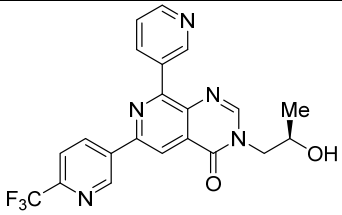
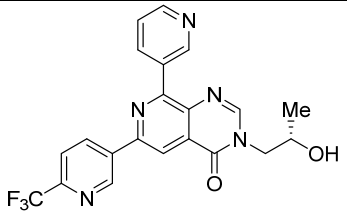
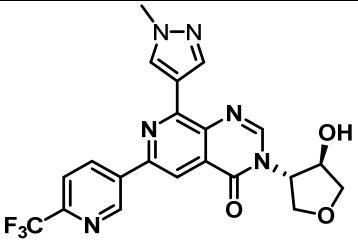
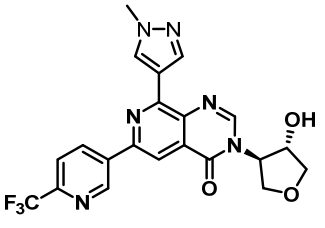
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	l-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
89	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metiltiazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**90**	 (S)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
91	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**92**	 6-(4-clorofenil)-3-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

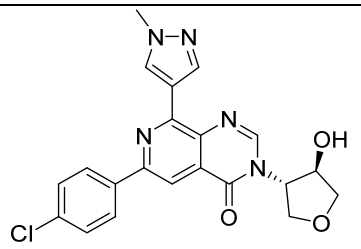
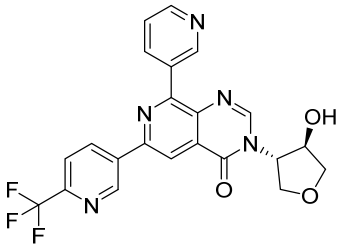
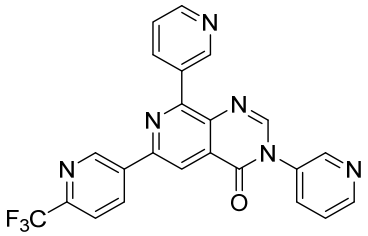
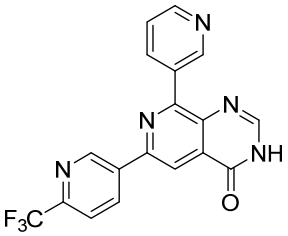
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
93	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metilpirimidin-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**94**	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
95	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**96**	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

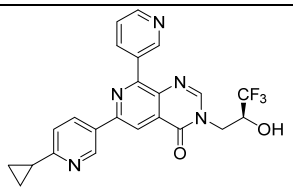
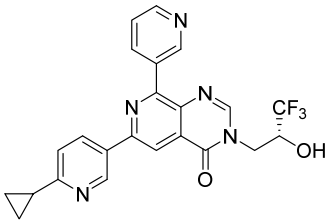
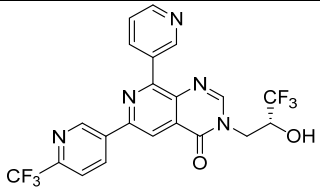
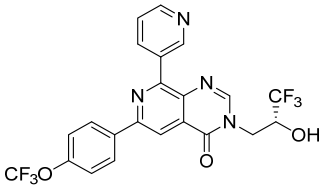
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
97	 ácido (*S*)-5-(3-(1-hidroxipropan-2-il)-4-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-6-il)picolínico	**98**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(6-metilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
99	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		
100	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(piperidin-1-il)-8-(piridin-3-	**101**	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(isotiazol-4-il)-6-(5-

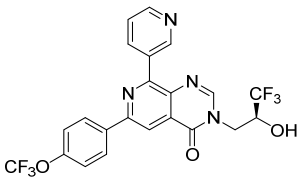
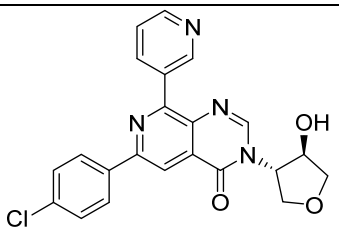
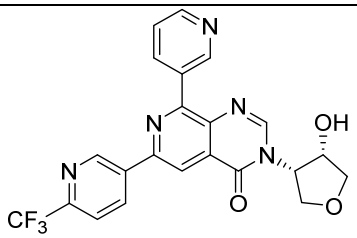
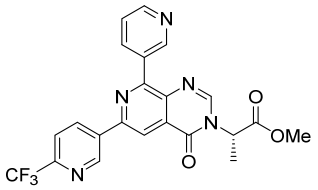
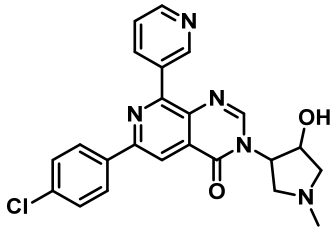
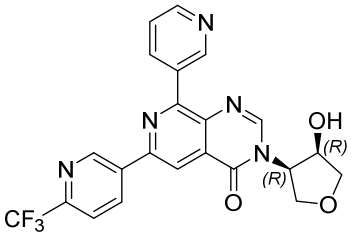
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
102	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(isotiazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**103**	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
104	 (*S*)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**105**	 (3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

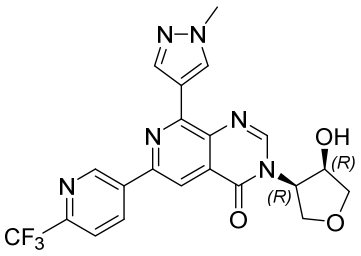
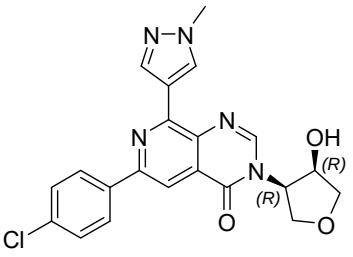
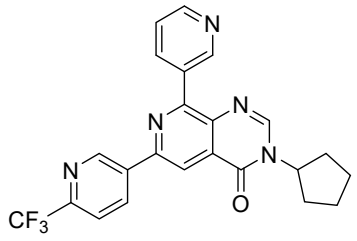
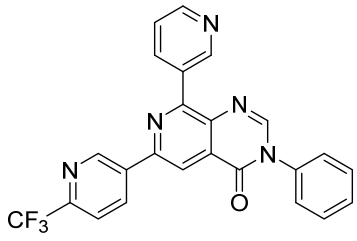
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
106	 3-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**107**	 (R)-3-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
108	 (R)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**1090**	 (***S***)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1***H***-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-***d***]pirimidin-4(3***H***)-ona

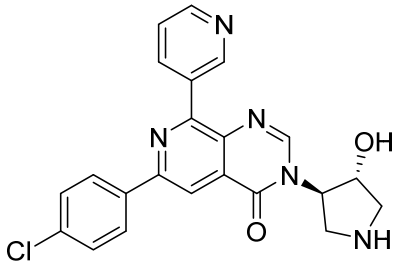
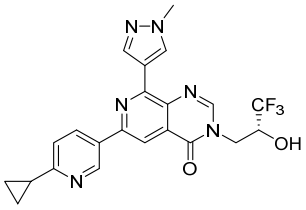
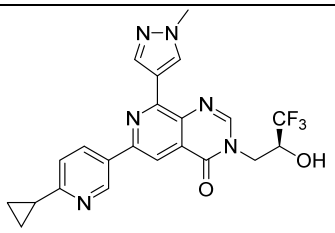
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
110	 (*R*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**111**	 (*S*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
112	 (*R*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**113**	 (*R*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
114		**115**	

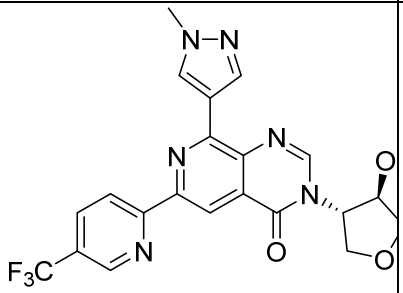
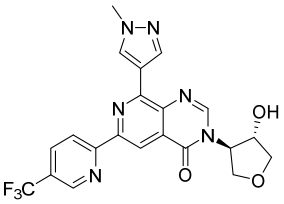
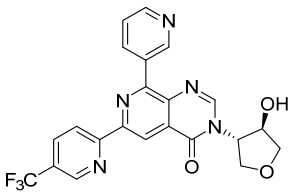
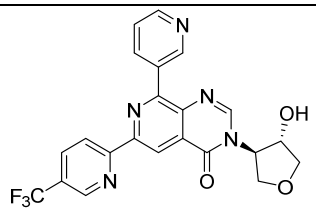
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona		3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
116	 6-(4-clorofenil)-3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**117**	 3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
118	 3,8-di(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piri	**119**	 8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)pirid

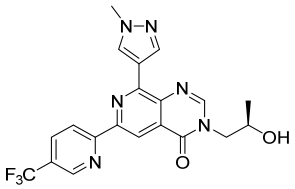
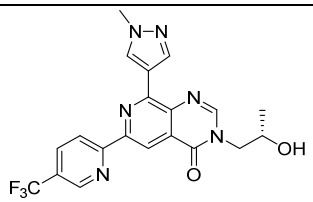
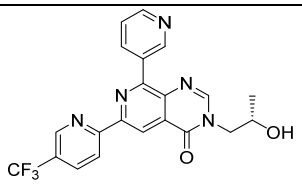
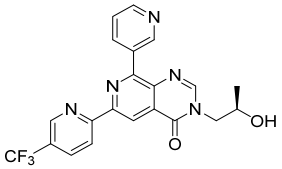
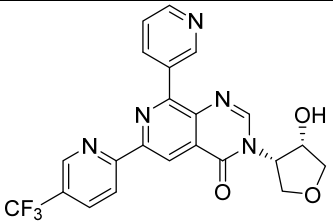
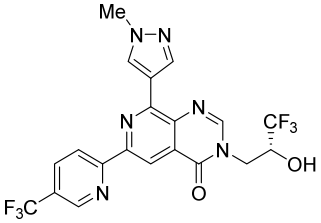
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	din-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona		in-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona
120	 (S)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**121**	 (*R*)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
122	 (*R*)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**123**	 (*R*)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

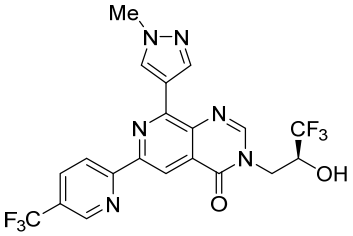
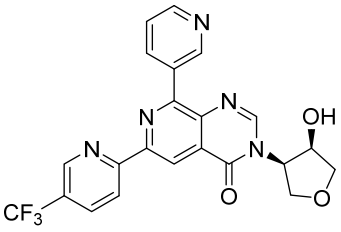
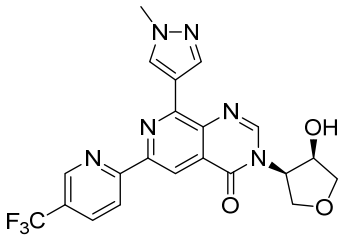
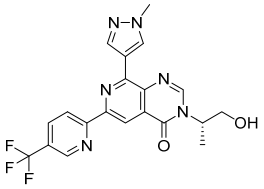
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
124	 (*S*)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**125**	 6-(4-clorofenil)-3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
126	 3-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**127**	 (*S*)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)propanoato de metilo
128		**129**	

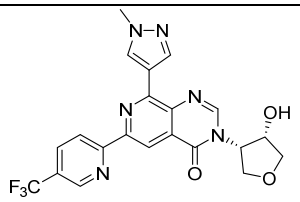
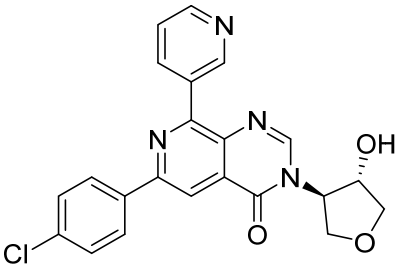
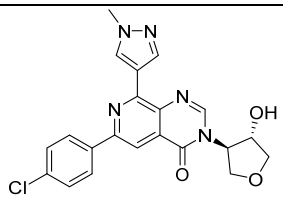
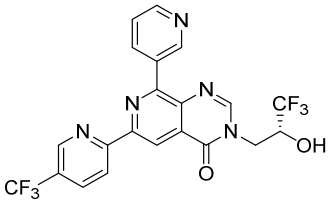
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	6-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona		3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
130	 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**131**	 6-(4-clorofenil)-3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
132	 3-ciclopentil-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)pirid	**133**	 3-fenil-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)pirid

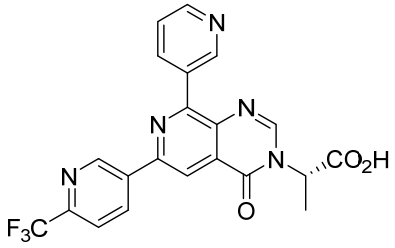
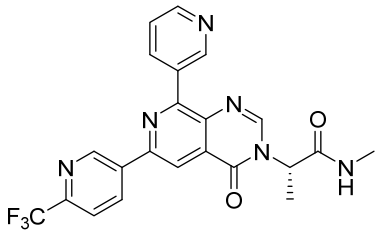
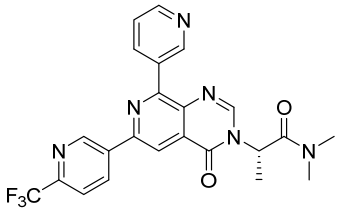
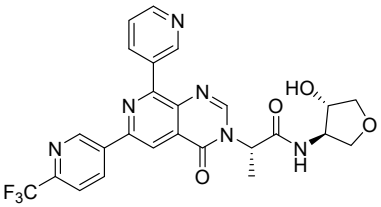
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	in-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona		in-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
134	 *6-(4-clorofenil)-3-((3R,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona*		
135	 (*R*)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**136**	 (*S*)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

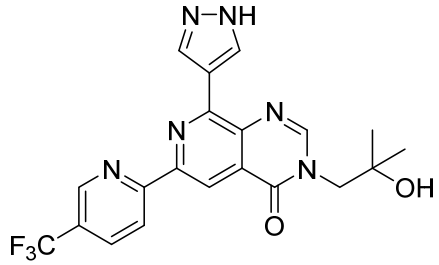
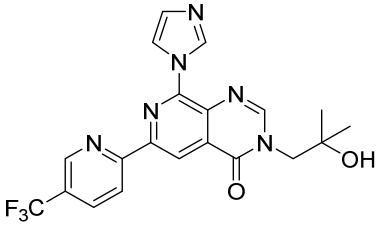
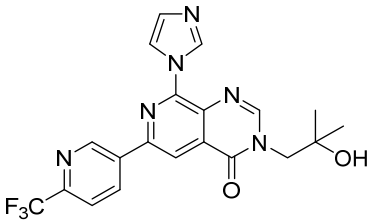
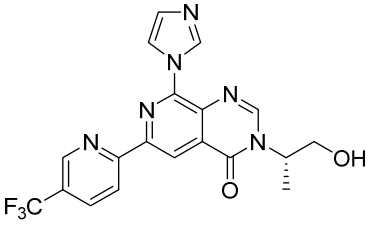
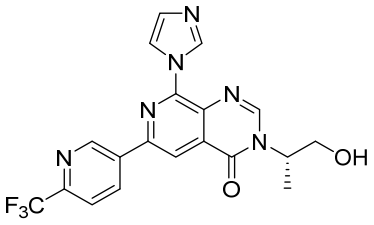
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
137	 3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**138**	 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
139	 3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**140**	 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

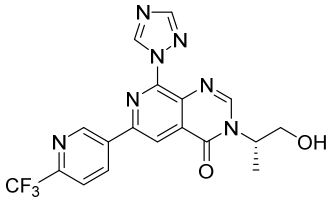
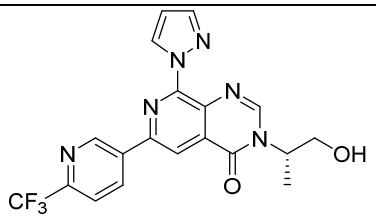
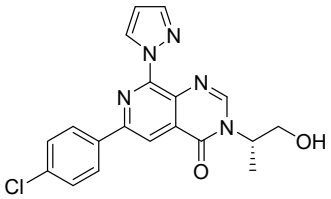
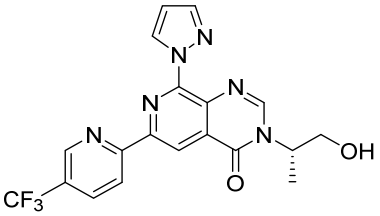
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
141	 (*R*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**142**	 (*S*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
143	 (*S*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**144**	 (*R*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
145	 3-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-	**146**	 (*S*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(6-

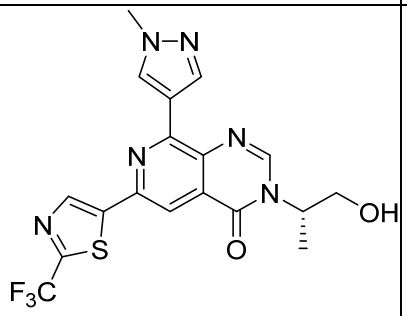
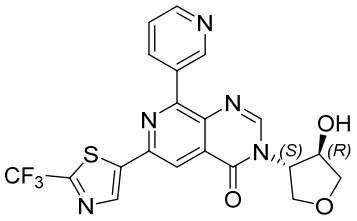
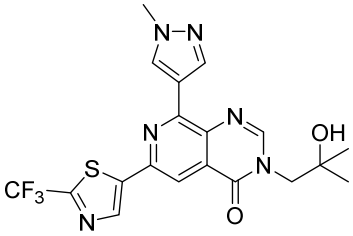
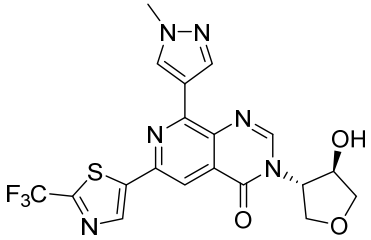
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
147	 (*S*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**148**	 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
149	 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)pirid	**150**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)

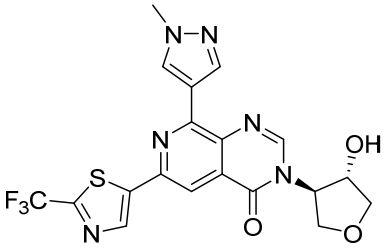
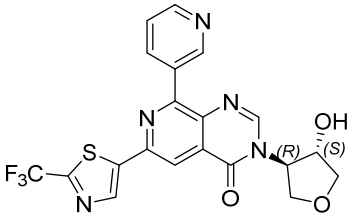
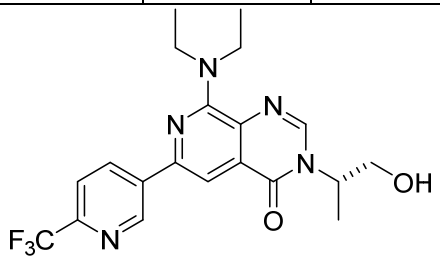
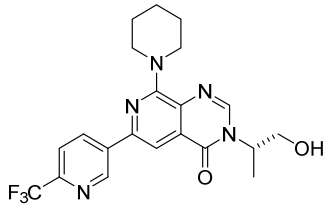
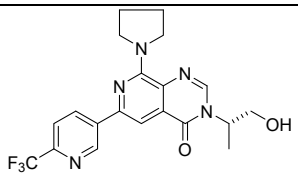
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	in-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
151	 3-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**152**	 6-(4-clorofenil)-3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
153	 6-(4-clorofenil)-3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona	**154**	 (*R*)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

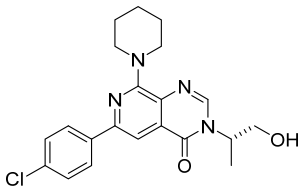
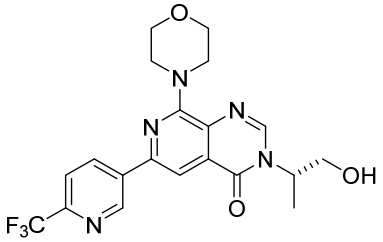
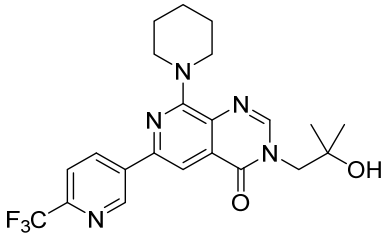
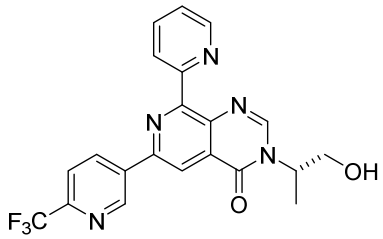
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
155	 ácido (*S*)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)propanoico	**156**	 (*S*)-N-metil-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4*H*)-il)propanamida
157	 (S)-N,N-dimetil-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propenamida	**158**	 (S)-N-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propanamida

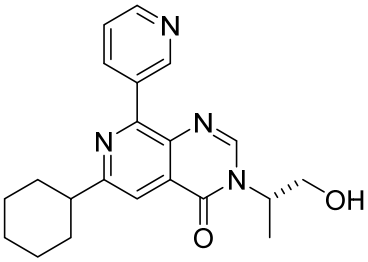
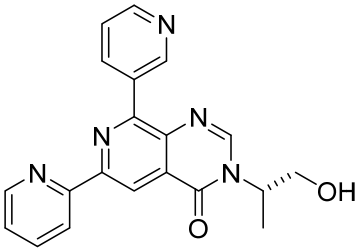
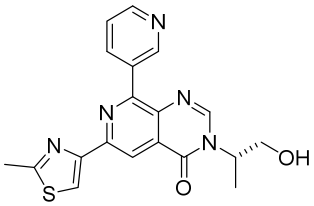
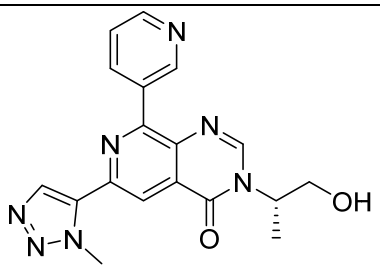
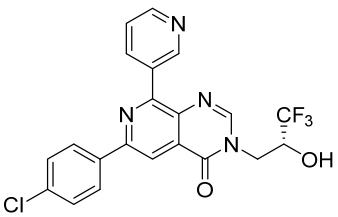
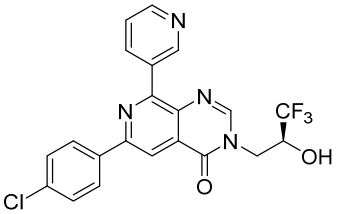
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
159	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona		
160	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**161**	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
162	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(5-	**163**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(6-

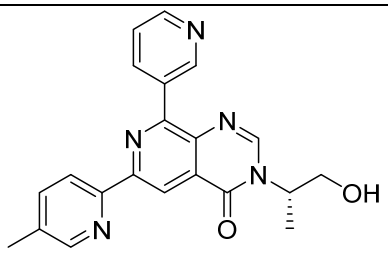
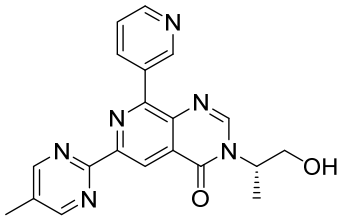
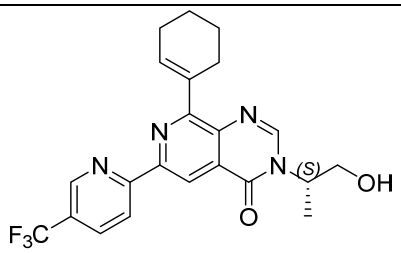
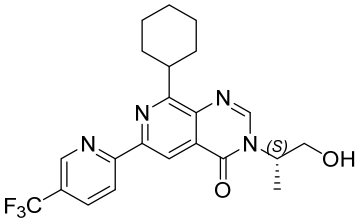
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona		(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
164	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**165**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
166	 (*S*)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**167**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

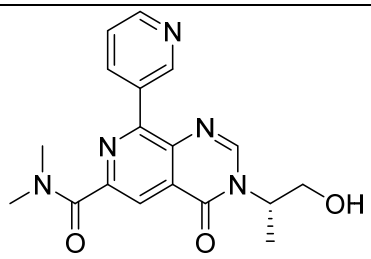
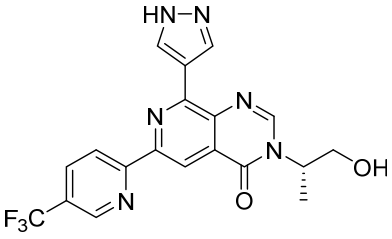
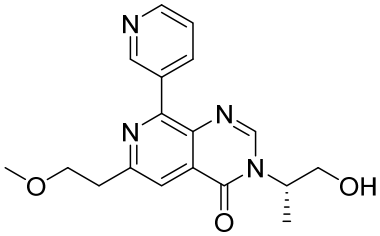
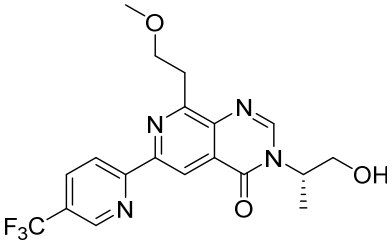
Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
168	 S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**169**	 3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
170	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**171**	 3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
172	 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**173**	 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
174	 (S)-8-(dietilamino)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona		
175	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-	**176**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(pirrolidin-1-il)-

Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	8-(piperidin-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
177	 (*S*)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**178**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-morfolino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
179	 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piperidin-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**180**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
181	 (*S*)-6-ciclohexil-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**182**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(piridin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
183	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metiltiazol-4-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	**184**	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
185 enantiómero 1 y 185			

Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
enantiómero 2	(*R*)-6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona y (*S*)-6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		
186	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-metilpiridin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**187**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-metilpirimidin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
188	 (S)-8-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-	**189**	 (S)-8-ciclohexil-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

Compuesto N.°	Estructura y nombre	Compuesto N.°	Estructura y nombre
	d]pirimidin-4(3H)-ona		
190	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-N,N-dimetil-4-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	**191**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona
192	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metoxietil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	**193**	 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(2-metoxietil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

[0097] En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a uno o más compuestos elegidos de los compuestos a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

(i) (S)-8-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(ii) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(iii) (S)-8-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(iv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(v) (S)-8-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(vi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-di(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(vii) (S)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(viii) (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(ix) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(x) 6,8-di(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xi) (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xiii) 6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xiv) 8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xv) 6-(4-clorofenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xvi) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xvii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xviii) 6-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xix) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,8-bis(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xx) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-di(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxi) 6-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxiii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxiv) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxvii) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxviii) 3-metil-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxix) Rac-6-(4-clorofenil)-3-((*trans*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxx) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxi) (R)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxii) rac-6-(4-clorofenil)-3-((*cis*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxiii) (R)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxiv) (S)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6,8-di(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxv) (S)-6,8-bis(3,5-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxvi) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxvii) (S)-8-(3,5-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxviii) 6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxix) (R)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xl) (S)-3-(1-(benciloxi)propan-2-il)-8-(3-fluorofenil)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xli) (R)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xlii) (S)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xliii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-morfolino-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xliv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xlv) (S)-3-(1-metoxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xlvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xlvii) (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xlviii) (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xlix) (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(l) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(li) (S)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lii) (S)-5-(3-(1-hidroxipropan-2-il)-4-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)picolinato de metilo

(liii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(isotiazol-4-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(liv) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(isotiazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(isotiazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-di(isotiazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lvii) (S)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lviii) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(isotiazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lix) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,8-di(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lx) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxi) 6-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxiii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(2-metilpiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxiv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(4-metilpiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-metiltiazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxvi) (S)-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxvii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-isopropiltiazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxviii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxix) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-bis(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxx) 6-(4-clorofenil)-3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona.

(lxxi) 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxii) 3-(2-hidroxietil)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxiii) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxiv) (S)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxvii) (S)-6-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxviii) (S)-6,8-bis(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxix) 3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxx) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxi) 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxii) 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxiii) (S)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxiv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(tiazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxvii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxviii) 3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxix) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metiltiazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xc) (S)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xci) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(piperidin-1-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xcii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(isotiazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xciii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(isotiazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xciv) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xcv) (S)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xcvi) (3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xcvii) 3-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xcviii) (R)-3-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xcix) (R)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(c) (S)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(ci) (R)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cii) (S)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(ciii) (R)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(civ) (R)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cv) 3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cvi) 3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cvii) 6-(4-clorofenil)-3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cviii) 3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cix) (S)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cx) (R)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxi) (R)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxii) (R)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxiii) (S)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxiv) 6-(4-clorofenil)-3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxv) 3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxvi) (S)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propanoato de metilo

(cxvii) 6-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxviii) 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxix) (R)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxx) (S)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxi) 3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxii) 3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxiii) 3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxiv) 3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxv) (R)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxvi) (S)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxvii) (S)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxviii) (R)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxix) 3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxx) (S)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxi) (S)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxiii) 3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxiv) 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxv) 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxvi) (R)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxvii) ácido (S)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propanoico

(cxxxviii) (S)-N-metil-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propanamida

(cxxxix) (S)-N,N-dimetil-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propenamida

(cxl) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxli) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxlii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxliii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxliv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxlv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxlvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-pirazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxlvii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxlviii) (S)-8-(dietilamino)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxlix) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piperidin-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cl) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(pirrolidin-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cli) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cliii) (S)-6-ciclohexil-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cliv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(piridin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metiltiazol-4-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clvii) (R)-6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clviii) (S)-6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clix) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clx) 6-(4-clorofenil)-3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clxi) (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metilpirimidin-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxiii) (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxiv) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxv) ácido (*S*)-5-(3-(1-hidroxipropan-2-il)-4-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-6-il)picolínico

(clxvi) (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(6-metilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxvii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxviii) 3,8-di(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxix) 8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxx) 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxi) 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxii) 6-(4-clorofenil)-3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxiii) 3-ciclopentil-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clxxiv) 3-fenil-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clxxv) 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxvi) 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxvii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clxxviii) (S)-N-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propanamida

(clxxix) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clxxx) (*S*)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxxi) (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxxii) 3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxxiii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxxiv) 3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxxv) 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxxvi) 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxxvii) (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-morfolino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxxviii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piperidin-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(clxxxix) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-metilpiridin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxc) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-metilpirimidin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxci) (S)-8-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxcii) (S)-8-ciclohexil-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxciii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-N,N-dimetil-4-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

(cxciv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxcv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metoxietil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxcvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(2-metoxietil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona.

[0098] Los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas

realizaciones, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica que consiste esencialmente en al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0099] En algunas realizaciones, la al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se puede administrar en combinación con al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional se elige de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI).

[00100] En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional se elige de compuesto anti CTLA-4, compuestos anti PD-1 y compuestos anti PDL-1. En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional se elige de Pembrolizumab (Keytruda); Nivolumab (Opdivo); Ipilimumab (Yervoy); Avelumab (Bavencio); Atezolizumab (Tecentriq); Durvalumab (Imfinzi); Cemiplimab (LBTAYO); Sintilimab (Tyvyt); Toripalimab (Tuoyi); Camrelizumab (AiRuiKa); Spartalizumab; y Tislelizumab. En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional se elige de compuestos anti LAG-3 (gen 3 de activación de linfocitos); compuestos anti TIM-3 (que contiene el dominio de inmunoglobulina de linfocitos T y dominio de mucina 3); compuestos anti TIGIT (dominio de inmunoglobulina de linfocitos T y de ITIM); compuestos anti VISTA (supresor de Ig del dominio V de la activación de linfocitos T); o una combinación de los mismos. Los ejemplos no limitantes de compuestos anti LAG-3 incluyen IMP321 (Eftilagimod alfa), Relatlimab (BMS-986016), LAG525, MK-4280, REGN3767, TSR-033, BI754111, Sym022, FS118 y MGD013. Los ejemplos no limitantes de compuestos anti TIM-3 incluyen

TSR-022, MBG453, Sym023, INCAGN2390, LY3321367, BMS-986258, SHR-1702, RO7121661. Los ejemplos no limitantes de compuestos anti TIGIT incluyen MK-7684, Etigilimab (OMP-313), Tiragolumab (MTIG7192A, RG-6058), BMS-986207, AB-154 y ASP-8374. Los ejemplos no limitantes de compuestos anti VISTA incluyen JNJ-61610588 y CA-170.

[00101] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen bien por los expertos en la materia y se describen, como ejemplo no limitante, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición, Lippincott Williams y Wilkins, Philadelphia, Pa. (2013) y cualquier otra edición, que se incorpora en el presente documento por referencia. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además al menos una terapia adicional.

[00102] Los compuestos de la divulgación, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o composiciones farmacéuticas que comprenden dicha al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y opcionalmente que comprenden además al menos una terapia adicional, se pueden usar en tratamientos terapéuticos.

[00103] Los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables, las terapias adicionales y/o las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en formas unitarias de administración a sujetos mamíferos, incluidos los seres

humanos. Los ejemplos no limitantes adecuados de formas unitarias de administración incluyen formas administradas por vía oral y formas administradas por vía parenteral/sistémica, cuyos ejemplos no limitantes incluyen inhalación, administración subcutánea, administración intramuscular, administración intravenosa, administración intradérmica y administración intravítrea.

[00104] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda y/o gránulos. En algunas realizaciones de dichas composiciones farmacéuticas, un compuesto de la divulgación y/o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la divulgación se mezcla (o se mezclan) con uno o más diluyentes inertes, cuyos ejemplos no limitantes incluyen almidón, celulosa, sacarosa, lactosa y sílice. En algunas realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender además una o más sustancias distintas de los diluyentes, tales como (como ejemplos no limitantes), lubricantes, agentes colorantes, recubrimientos o barnices. En algunas realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender además al menos una terapia adicional.

[00105] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones acuosas, soluciones no acuosas, suspensiones, emulsiones, gotas o cualquier combinación de las mismas. En algunas realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más de agua, glicol(es) farmacéuticamente aceptable(s), aceite(s)

farmacéuticamente aceptable(s), ésteres orgánicos farmacéuticamente aceptables u otros disolventes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender además al menos una terapia adicional.

[00106] En algunas realizaciones, en el presente documento se desvela un método para inhibir AhR que comprende administrar a un sujeto que lo necesite al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, en el presente documento se desvela un método para reducir la actividad de AhR que comprende administrar a un sujeto que lo necesite al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender además al menos una terapia adicional.

[00107] En algunas realizaciones, en el presente documento se desvela un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesite al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, los cánceres se eligen de tumores líquidos y tumores sólidos. En algunas realizaciones, el cáncer se elige de cánceres de mama, cánceres de las vías respiratorias, cánceres de cerebro, cánceres de los órganos reproductores, cánceres del tubo digestivo, cánceres de las vías urinarias, cánceres del ojo, cánceres de hígado, cánceres de piel, cánceres de cabeza y cuello, cánceres de tiroides, cánceres de las

paratiroides y metástasis de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, los cánceres se eligen de cánceres de mama, cánceres de páncreas, cánceres de próstata y cánceres de colon. En algunas realizaciones, los cánceres se eligen de linfomas, sarcomas y leucemias.

[00108] En algunas realizaciones, en el presente documento se desvela un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesite al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, el cáncer se elige de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés); cáncer de pulmón microcítico; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; carcinoma de células renales; adenocarcinoma gástrico; neoplasias nasofaríngeas; carcinoma urotelial; cáncer colorrectal; mesotelioma pleural; cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés); neoplasias esofágicas; mieloma múltiple; cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica; melanoma; linfoma de Hodgkin; carcinoma hepatocelular; cáncer de pulmón; cáncer de cabeza y cuello; linfoma no Hodgkin; carcinoma renal de células claras metastásico; carcinoma de células escamosas de pulmón; mesotelioma; cáncer gástrico; cáncer de la unión gastroesofágica; melanoma metastásico; melanoma metastásico no cutáneo; cáncer urotelial; linfoma difuso de linfocitos B grandes; cáncer de células renales; cáncer de ovario, cáncer de trompa de Falopio; neoplasias peritoneales; cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso; cáncer de vejiga; carcinoma de células de transición; neoplasias prostáticas; carcinoma de células

escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico PD-L1 positivo o negativo (SCCHN, por sus siglas en inglés); cáncer de pulmón de células escamosas recurrente; neoplasias sólidas avanzadas; SCCHN; carcinoma de células escamosas de hipofaringe; carcinoma de células escamosas de laringe; melanoma irresecable o metastásico; neoplasias de las vías biliares; carcinoma de células escamosas de esófago, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer metastásico, cáncer de próstata, cáncer de órgano sólido; cáncer de estómago; cáncer de colon; y cáncer de hígado.

[00109] En algunas realizaciones, en el presente documento se desvela un método para tratar trastornos oculares que comprende administrar a un sujeto que lo necesite al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente al menos una terapia adicional.

[00110] Con respecto a los métodos desvelados en el presente documento, el modo (o modos) de administración, la dosis (o dosis) y la forma farmacéutica (o formas farmacéuticas) pueden determinarse de acuerdo con criterios generalmente considerados durante el establecimiento de un tratamiento de un paciente, tales como, a modo de ejemplos no limitantes, la potencia del compuesto o compuestos y/o las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto o compuestos, la al menos una terapia adicional (si está presente), la edad del paciente, el peso corporal del paciente, la gravedad de la afección (o afecciones) del paciente, la tolerancia del paciente al tratamiento y los efectos secundarios observados en el tratamiento. La

determinación de las dosis eficaces para proporcionar un beneficio terapéutico para modos y frecuencias de administración específicos está dentro de las capacidades de los expertos en la materia.

[00111] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 5 µg a 2,000 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 5 µg a 1,000 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 5 µg a 500 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 5 µg a 250 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 5 µg a 100 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 5 µg a 50 mg.

[00112] En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 1 mg a 5,000 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 1 mg a 3,000 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 1 mg a 2,000 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 1 mg a 1,000 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 1 mg a 500 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 1 mg a 250 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 1 mg a 100 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que varía de 1 mg a 50 mg.

[00113] En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica en una cantidad de 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg,

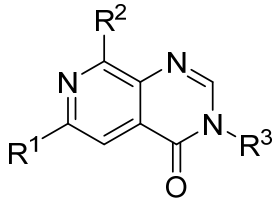
500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 1,000 mg, 1,100 mg, 1,200 mg, 1,300 mg, 1,400 mg, 1,500 mg, 1,600 mg, 1,700 mg, 1,800 mg, 1,900 mg, 2,000 mg, 2,100 mg, 2,200 mg, 2,300 mg, 2,400 mg, 2,500 mg, 2,600 mg, 2,700 mg, 2,800 mg, 2,900 mg, 3,000 mg, 3,100 mg, 3,200 mg, 3,300 mg, 3,400 mg, 3,500 mg, 3,600 mg, 3,700 mg, 3,800 mg, 3,900 mg, 4,000 mg, 4,100 mg, 4,200 mg, 4,300 mg, 4,400 mg, 4,500 mg, 4,600 mg, 4,700 mg, 4,800 mg, 4,900 mg o 5,000 mg.

[00114] Las cantidades y dosis eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos ***in vitro***. Por ejemplo, se puede formular una dosificación inicial para su uso en animales para lograr una concentración circulante de compuesto activo en sangre o suero que esté en o por encima de una CI_{50} del compuesto particular según lo medido en un ensayo ***in vitro***. El cálculo de las dosis para lograr dichas concentraciones circulantes en sangre o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular está dentro de las capacidades de los expertos en la materia. Para obtener más orientación, se remite al lector a Fingl y Woodbury, "General Principles", en ***Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics***, capítulo 1, págs. 1-46, última edición, Pergamagon Press, y las referencias mencionadas en el mismo, cuyos métodos se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Las dosis iniciales también se pueden estimar a partir de datos ***in vivo***, tales como modelos animales. Los modelos animales útiles para ensayar la eficacia de los compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas en esta divulgación se conocen bien en la técnica.

[00115] En algunas realizaciones, la dosis administrada varía de 0.0001 o 0.001 o 0.01 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, pero puede ser mayor o menor dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración y diversos factores analizados anteriormente. Las dosis y los intervalos se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del compuesto o compuestos que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar una vez a la semana, varias veces a la semana (por ejemplo, cada dos días), una vez al día o varias veces al día, dependiendo, entre otras cosas, del modo de administración, la indicación específica que se esté tratando y el criterio del médico prescriptor. En los casos de administración local o captación selectiva, tal como administración tópica local, la concentración local eficaz del compuesto o compuestos activos puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Los expertos podrán optimizar las dosis locales eficaces sin demasiada experimentación.

[00116] Las realizaciones no limitantes de la presente divulgación incluyen:

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I)

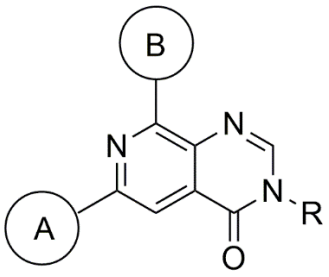
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

cada uno de R^1 y R^2 se elige independientemente de alquilos opcionalmente sustituidos, ésteres opcionalmente sustituidos, heteroalquilos opcionalmente sustituidos, acilos opcionalmente sustituidos, amidas opcionalmente sustituidas, arilos opcionalmente sustituidos, heteroarilos opcionalmente sustituidos, cicloalquilos opcionalmente sustituidos, aminas opcionalmente sustituidas y heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos; y

R^3 se elige de hidrógeno, alquilos opcionalmente sustituidos, acilos opcionalmente sustituidos, amidas opcionalmente sustituidas, arilos opcionalmente sustituidos, cicloalquilos opcionalmente sustituidos, ésteres opcionalmente sustituidos, heteroalquilos opcionalmente sustituidos, heteroarilos opcionalmente sustituidos, heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos, aminas opcionalmente sustituidas, ciano, halos, hidroxi y -C(O)H.

2. Un compuesto de Fórmula Ia



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

el anillo A se elige de arilos opcionalmente sustituidos, heteroarilos opcionalmente sustituidos,

cicloalquilos opcionalmente sustituidos y heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos;

el anillo B se elige de arilos opcionalmente sustituidos, heteroarilos opcionalmente sustituidos, cicloalquilos opcionalmente sustituidos y heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos; y

R se elige de hidrógeno, alquilos opcionalmente sustituidos, acilos opcionalmente sustituidos, amidas opcionalmente sustituidas, arilos opcionalmente sustituidos, cicloalquilos opcionalmente sustituidos, ésteres opcionalmente sustituidos, heteroalquilos opcionalmente sustituidos, heteroarilos opcionalmente sustituidos, heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos, amino, ciano, halos, hidroxi y -C(O)H.

3. El compuesto de la realización 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se elige de arilos de 6-10 miembros opcionalmente sustituidos, heteroarilos de 5-10 miembros opcionalmente sustituidos, cicloalquilos de 3-10 miembros opcionalmente sustituidos y heterocicloalquilos de 3-10 miembros opcionalmente sustituidos;

el anillo B se elige de arilos de 6-10 miembros opcionalmente sustituidos, heteroarilos de 5-10 miembros opcionalmente sustituidos, cicloalquilos de 3-10 miembros opcionalmente sustituidos y heterocicloalquilos de 3-10 miembros opcionalmente sustituidos;

R se elige de hidrógeno, alquilos C_1-C_{10} opcionalmente sustituidos, arilos de 6-10 miembros opcionalmente sustituidos, -C(O)R', -C(O)NR'R', cicloalquilos de 3-10 miembros opcionalmente sustituidos, -C(O)OR',

heteroalquilos C_1-C_{10} opcionalmente sustituidos, heteroarilos de 5-10 miembros opcionalmente sustituidos, heterocicloalquilos de 3-10 miembros opcionalmente sustituidos, amino, ciano, halos, hidroxi y -C(O)H; y

cada R' se elige independientemente de hidrógeno, alquilos C_1-C_{10} opcionalmente sustituidos y heteroalquilos C_1-C_{10} opcionalmente sustituidos.

4. El compuesto de la realización 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se elige de arilos de 6-10 miembros, heteroarilos de 5-10 miembros, cicloalquilos de 3-10 miembros y heterocicloalquilos de 3-10 miembros, en donde cada arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros y heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 5 casos de R^A;

el anillo B se elige de arilos de 6-10 miembros, heteroarilos de 5-10 miembros, cicloalquilos de 3-10 miembros y heterocicloalquilos de 3-10 miembros, en donde cada arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros y heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 5 casos de R^B;

R se elige de hidrógeno, alquilos C_1-C_{10}, arilos de 6-10 miembros, -C(O)R', -C(O)NR'R', cicloalquilos de 3-10 miembros, -C(O)OR', heteroalquilos C_1-C_{10}, heteroarilos de 5-10 miembros, heterocicloalquilos de 3-10 miembros, amino, ciano, halos, hidroxi y -C(O)H, en donde cada alquilo C_1-C_{10}, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros, heteroalquilo C_1-C_{10}, heteroarilo de 5-10 miembros y

heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 5 casos de R^C;

cada R' se elige independientemente de hidrógeno, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, hidroxialquilos C_1-C_{10} y heteroalquilos C_1-C_{10};

cada R^A se elige independientemente de halos, hidroxi, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, haloalcoxis C_1-C_{10}, hidroxialquilos C_1-C_{10} y NR''R'';

cada R^B se elige independientemente de halos, hidroxi, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, haloalcoxis C_1-C_{10}, hidroxialquilos C_1-C_{10} y NR''R'';

cada R^C se elige independientemente de halos, hidroxi, ciano, alquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, cicloalquilos de 3-10 miembros, heterocicloalquilos de 3-10 miembros, arilos de 6-10 miembros y heteroarilos de 5-10 miembros; y

cada R'' se elige independientemente de hidrógeno, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, hidroxialquilos C_1-C_{10} y heteroalquilos C_1-C_{10}.

5. El compuesto de la realización 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A se elige de cicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 5 casos de R^A.

6. El compuesto de la realización 4 o 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A se elige de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo opcionalmente sustituidos por 1 a 5 casos de R^A.

7. El compuesto de la realización 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A se elige de arilos de 6-8 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 5 casos de R^A.

8. El compuesto de la realización 4 o 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 casos de R^A.

9. El compuesto de la realización 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A se elige de heteroarilos de 5-8 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 5 casos de R^A.

10. El compuesto de la realización 4 o 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A se elige de pirrolilo, furanilo, furazanilo, tiofenilo, imidazolilo, isotiazoílo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo,

en donde cada uno de pirrolilo, furanilo, furazanilo, tiofenilo, imidazolilo, isotiazoílo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 3 casos de R^A.

11. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 4, 9 o 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde el anillo A es piridinilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 casos de R^A.

12. El compuesto de la realización 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A se elige de heterocicloalquilos de 5-8 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 5 casos de R^A.

13. El compuesto de la realización 4 o 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A se elige de pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, azepinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo,

en donde cada uno de pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, azepinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 3 casos de R^A.

14. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 4, 12 o 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es piperidinilo o morfolino opcionalmente sustituido por 1 a 3 casos de R^A.

15. El compuesto de la realización 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B se elige de arilos de 6-8 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 5 casos de R^B.

16. El compuesto de la realización 4 o 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 casos de R^B.

17. El compuesto de la realización 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B se elige de benzodioxolilo y heteroarilos de 5-8 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 5 casos de R^B.

18. El compuesto de la realización 4 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B se elige de benzodioxolilo, pirrolilo, furanilo, furazanilo, tiofenilo, imidazolilo, isotiazoílo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinonilo y pirimidinilo,

en donde cada uno de benzodioxolilo, pirrolilo, furanilo, furazanilo, tiofenilo, imidazolilo, isotiazoílo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 3 casos de R^B.

19. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 4, 17 o 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B se elige de pirazolilo, isotiazoílo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo y tiofenilo,

en donde cada uno de pirazolilo, isotiazoílo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo y tiofenilo está opcionalmente sustituido independientemente por 1 a 3 casos de R^B.

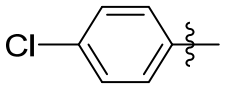
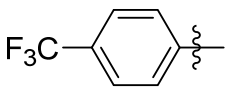
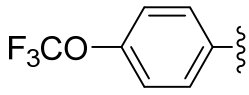
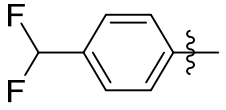
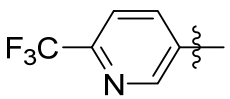
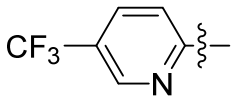
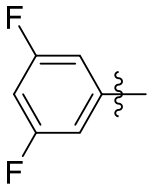
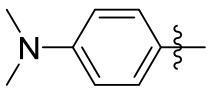
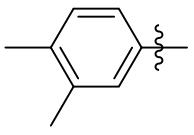
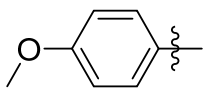
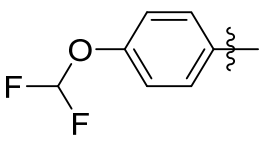
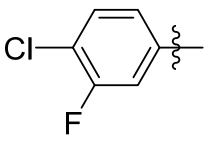
20. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 4 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

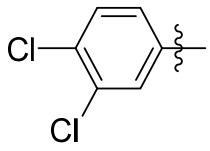
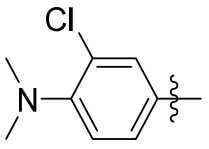
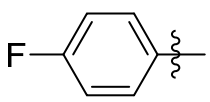
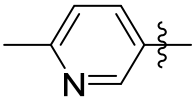
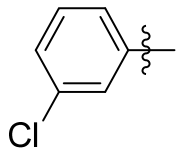
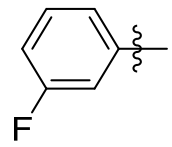
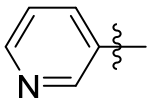
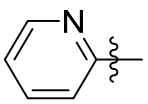
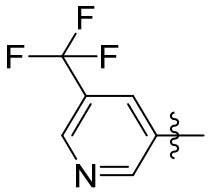
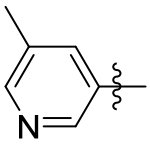
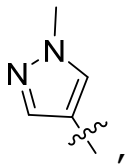
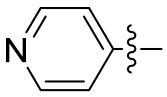
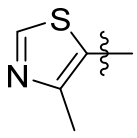
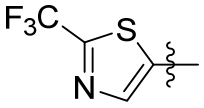
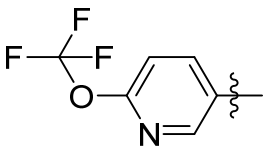
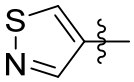
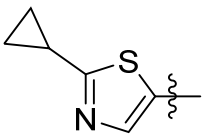
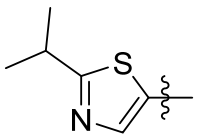
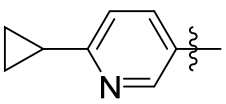
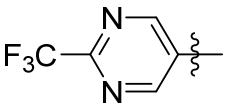
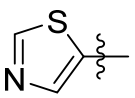
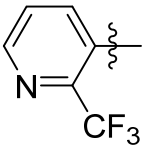
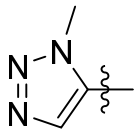
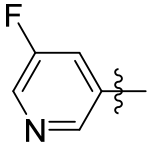
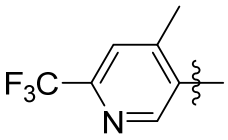
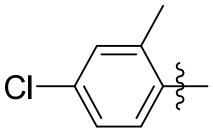
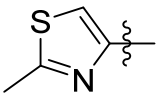
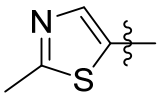
cada R^A se elige independientemente de halos, alquilos C_1-C_{10}, haloalquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, haloalcoxis C_1-C_{10} y NR''R'';

cada R^B se elige independientemente de halos, alquilos C_1-C_{10} y haloalquilos C_1-C_{10};

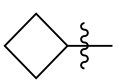
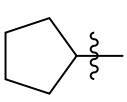
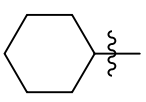
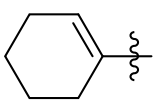
cada R^C se elige independientemente de halos, hidroxi, ciano, alquilos C_1-C_{10}, alcoxis C_1-C_{10}, cicloalquilos de 3-8 miembros, heterocicloalquilos de 3-8 miembros y arilos de 6-8 miembros; y

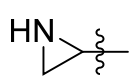
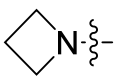
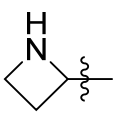
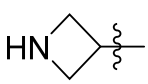
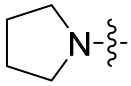
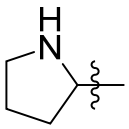
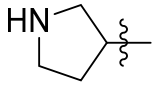
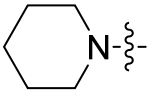
cada R'' se elige independientemente de hidrógeno y alquilos C_1-C_{10}.

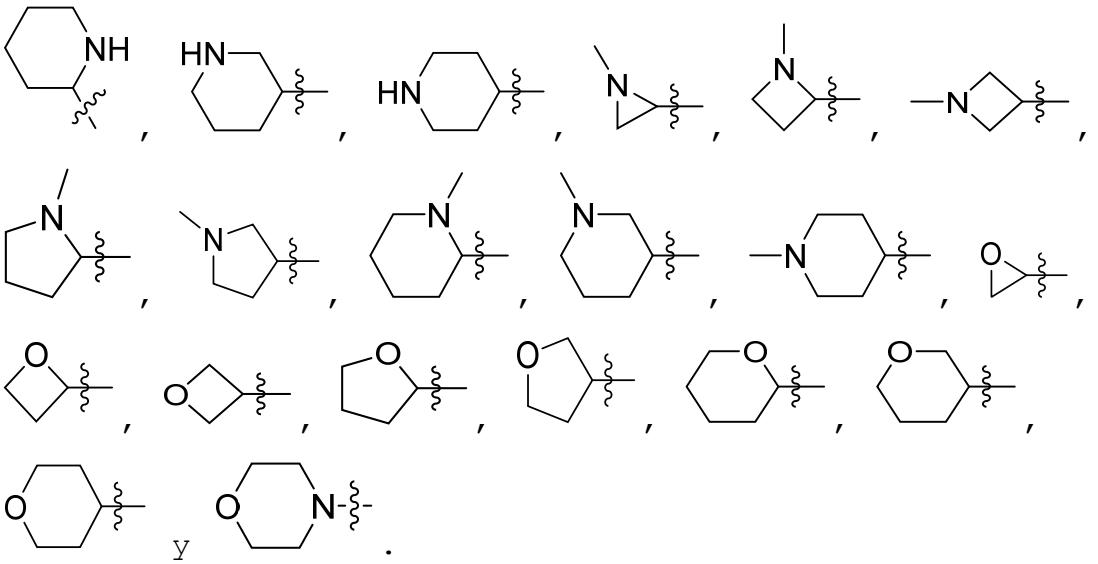
21. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 2 a 4, y 7 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A se elige de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

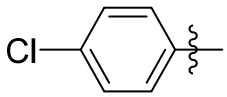
22. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 2 a 6 y 15 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A se elige de

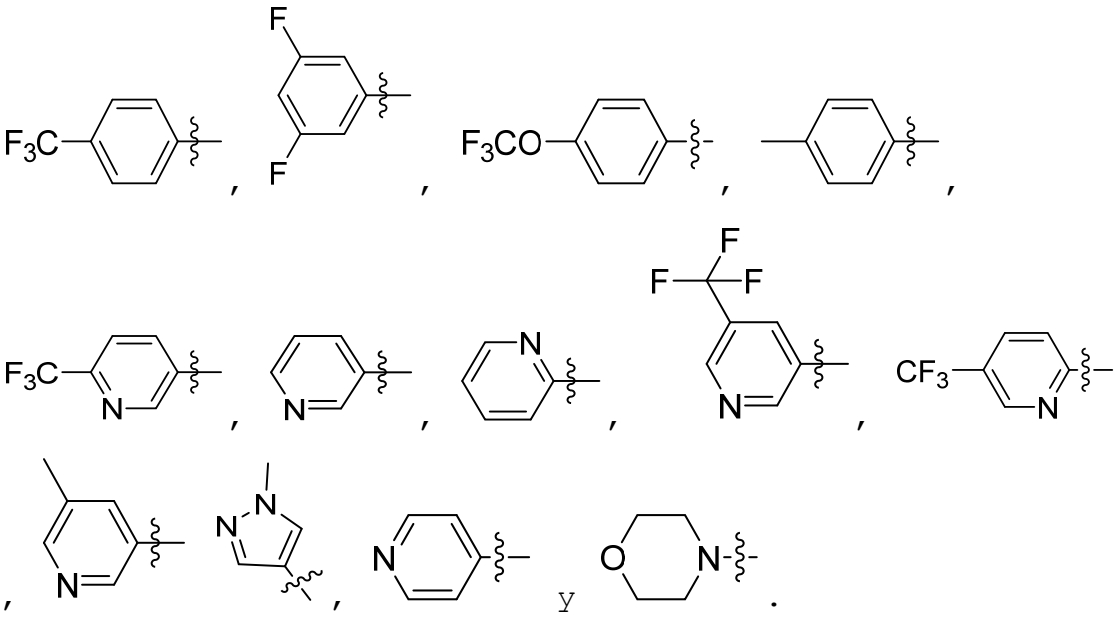






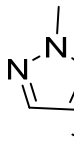
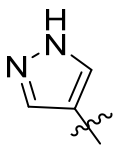
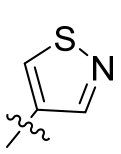
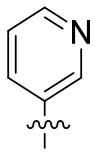
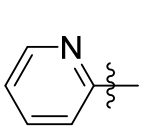
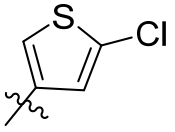
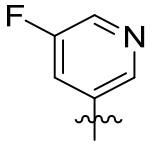
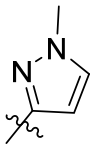
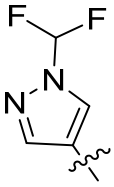
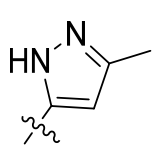
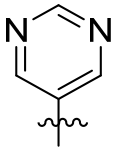
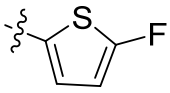
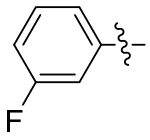
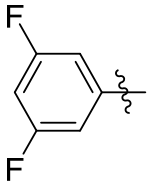
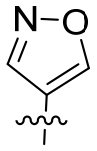
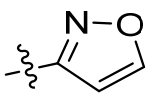
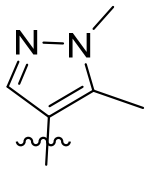
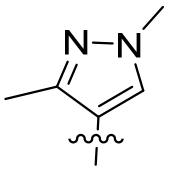
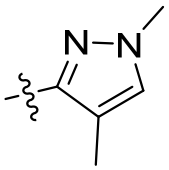
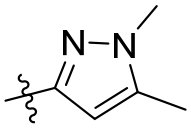
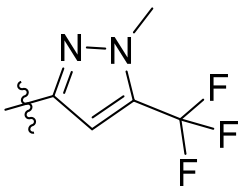
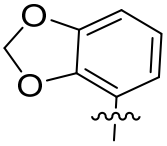
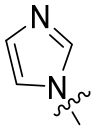
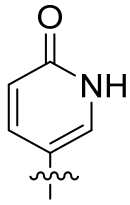
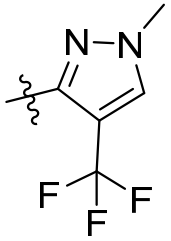
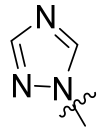
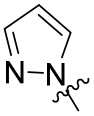
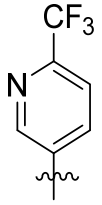
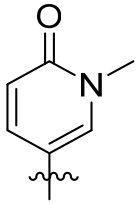
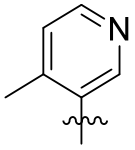
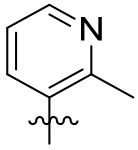
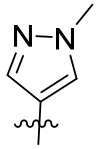


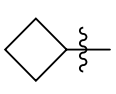
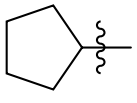
y .

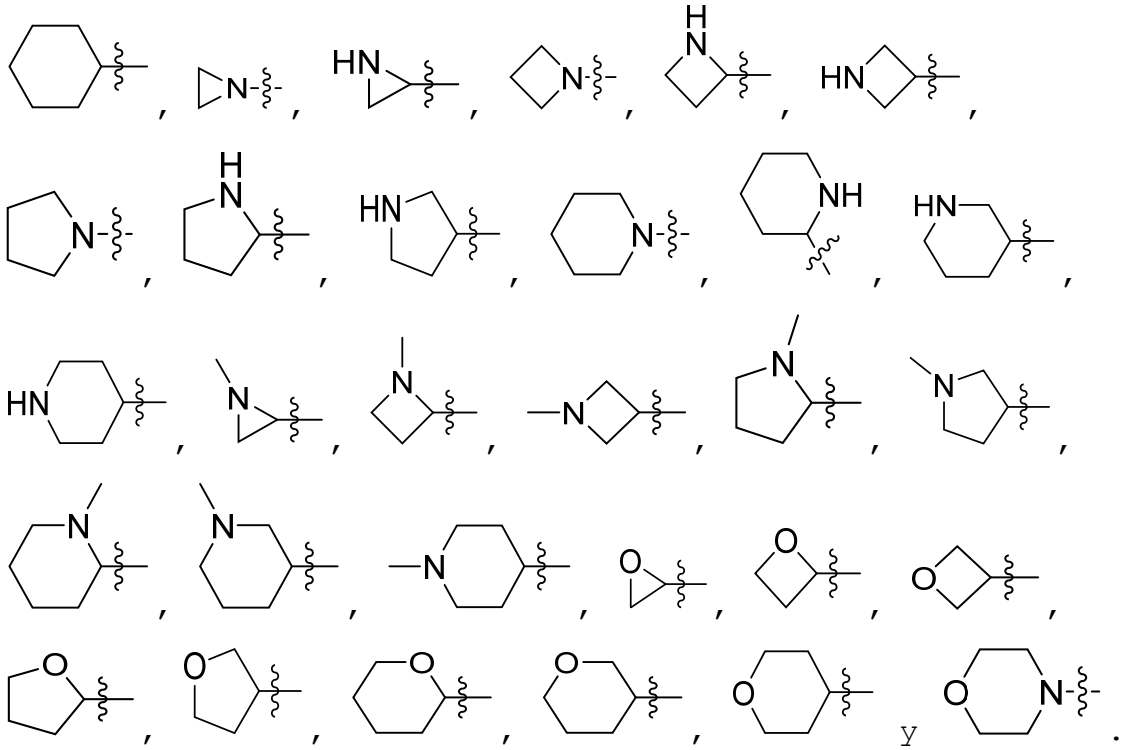
23. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 2 a 4, y 7 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A se elige de  ,



24. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 2 a 4, y 7 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del

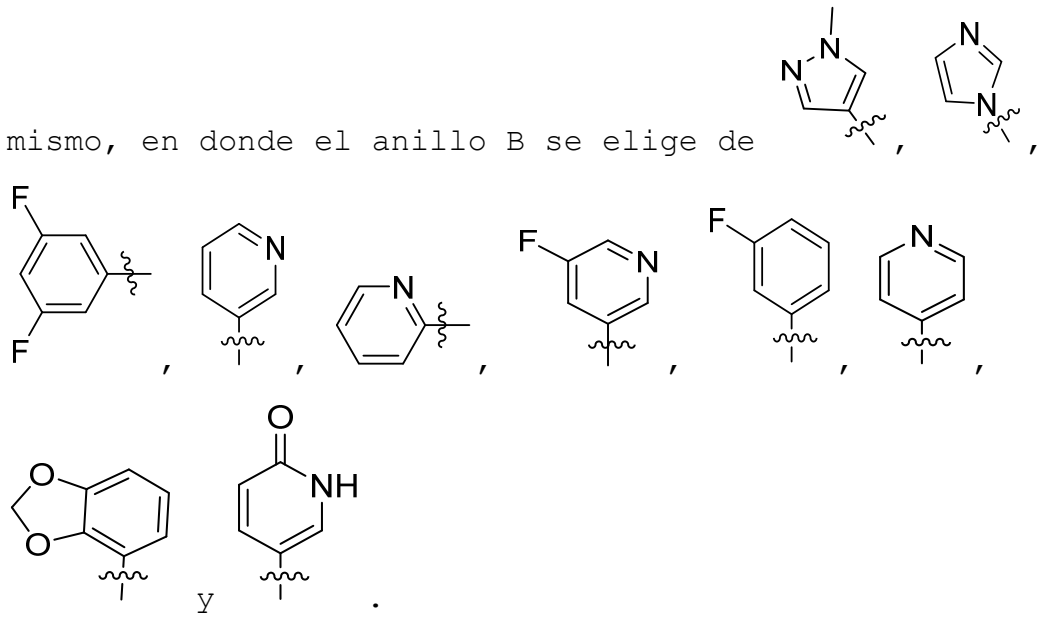
mismo, en donde el anillo B se elige de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

25. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 2 a 14 y 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B se elige de  ,  ,  ,

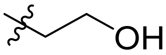
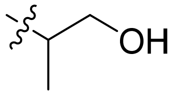
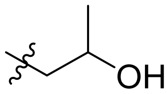
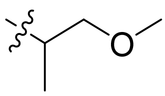
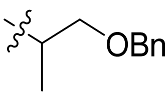
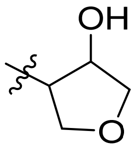
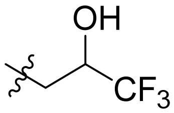
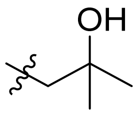
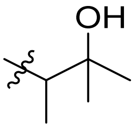
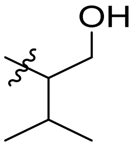
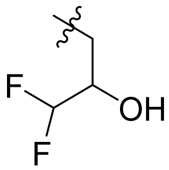
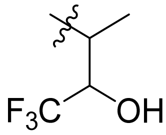
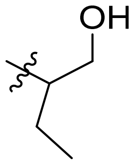
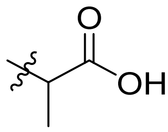
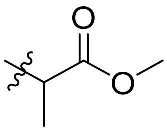
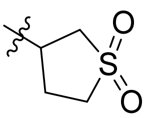
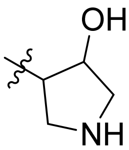
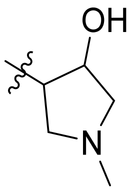
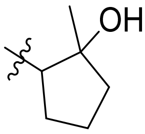
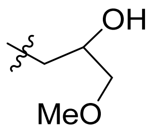
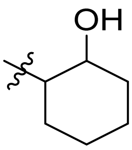
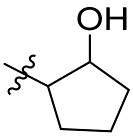
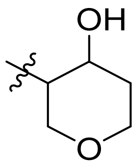
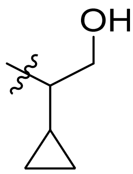
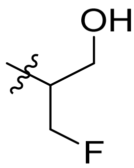
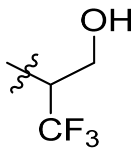
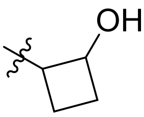
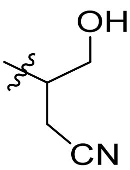
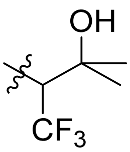
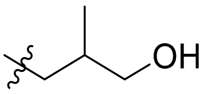
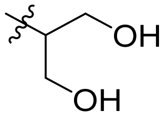
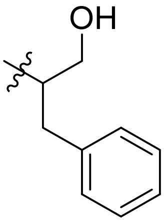
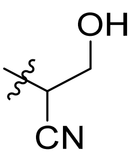
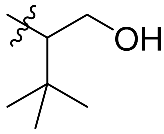
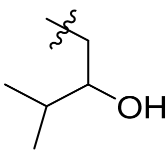
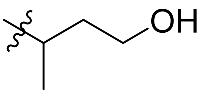


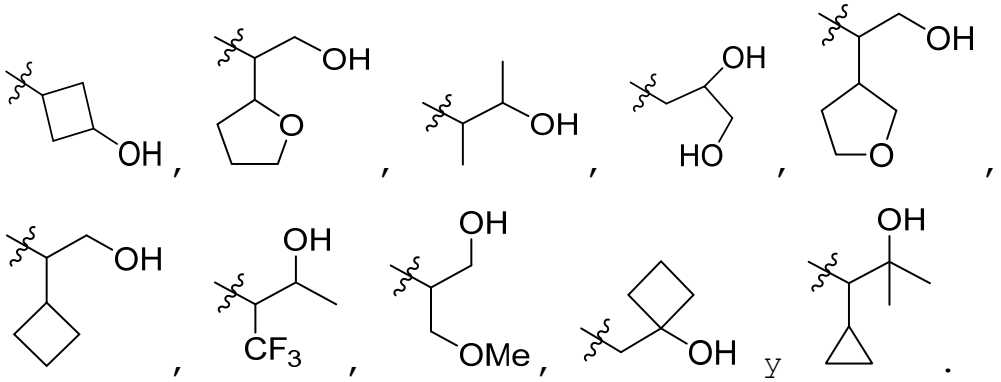
y .

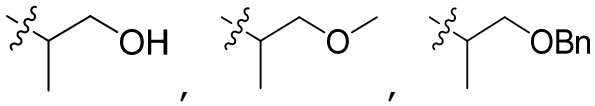
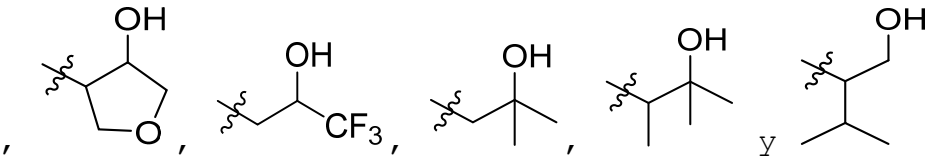
26. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 2 a 4, y 7 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B se elige de



y .

27. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 2 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R se elige de metilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



28. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 2 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R se elige de metilo,  ,  .

29. Al menos una entidad elegida de los compuestos a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

(i) (S)-8-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(ii) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(iii) (S)-8-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(iv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(v) (S)-8-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(vi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-di(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(vii) (S)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(viii) (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(ix) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(x) 6,8-di(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xi) (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xiii) 6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xiv) 8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xv) 6-(4-clorofenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xvi) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xvii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xviii) 6-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xix) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,8-bis(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xx) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-di(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxi) 6-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxiii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxiv) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxvii) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxviii) 3-metil-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxix) Rac-6-(4-clorofenil)-3-((*trans*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxx) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxi) (R)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxii) rac-6-(4-clorofenil)-3-((*cis*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxiii) (R)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxiv) (S)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6,8-di(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxv) (S)-6,8-bis(3,5-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxvi) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxvii) (S)-8-(3,5-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxviii) 6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xxxix) (R)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xl) (S)-3-(1-(benciloxi)propan-2-il)-8-(3-fluorofenil)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xli) (R)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xlii) (S)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xliii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-morfolino-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xliv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xlv) (S)-3-(1-metoxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xlvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xlvii) (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xlviii) (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(xlix) (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(l) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(li) (S)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lii) (S)-5-(3-(1-hidroxipropan-2-il)-4-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)picolinato de metilo

(liii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(isotiazol-4-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(liv) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(isotiazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(isotiazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-di(isotiazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lvii) (S)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lviii) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(isotiazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lix) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,8-di(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lx) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxi) 6-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxiii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(2-metilpiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxiv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(4-metilpiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-metiltiazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxvi) (S)-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxvii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-isopropiltiazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxviii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxix) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-bis(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxx) 6-(4-clorofenil)-3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona.

(lxxi) 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxii) 3-(2-hidroxietil)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxiii) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxiv) (S)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxvii) (S)-6-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxviii) (S)-6,8-bis(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxix) 3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxx) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxi) 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxii) 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxiii) (S)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxiv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(tiazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxvii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxviii) 3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(lxxxix) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metiltiazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xc) (S)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xci) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(piperidin-1-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xcii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(isotiazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xciii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(isotiazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xciv) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xcv) (S)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xcvi) (3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xcvii) 3-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xcviii) (R)-3-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(xcix) (R)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(c) (S)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(ci) (R)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cii) (S)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(ciii) (R)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(civ) (R)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cv) 3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cvi) 3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cvii) 6-(4-clorofenil)-3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cviii) 3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cix) (S)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cx) (R)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxi) (R)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxii) (R)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxiii) (S)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxiv) 6-(4-clorofenil)-3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxv) 3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxvi) (S)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propanoato de metilo

(cxvii) 6-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxviii) 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxix) (R)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxx) (S)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxi) 3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxii) 3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxiii) 3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxiv) 3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxv) (R)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxvi) (S)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxvii) (S)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxviii) (R)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxix) 3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxx) (S)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxi) (S)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxiii) 3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxiv) 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxv) 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxvi) (R)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxxxvii) ácido (S)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propanoico

(cxxxviii) (S)-N-metil-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propanamida

(cxxxix) (S)-N,N-dimetil-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propenamida

(cxl) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxli) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxlii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxliii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxliv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxlv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxlvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-pirazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxlvii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxlviii) (S)-8-(dietilamino)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cxlix) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piperidin-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cl) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(pirrolidin-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cli) (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cliii) (S)-6-ciclohexil-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(cliv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(piridin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metiltiazol-4-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

(clvii) (R)-6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(clviii) (S)-6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(clix) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(clx) 6-(4-clorofenil)-3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(clxi) (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metilpirimidin-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxiii) (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxiv) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxv) ácido (*S*)-5-(3-(1-hidroxipropan-2-il)-4-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-6-il)picolínico;

(clxvi) (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(6-metilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxvii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxviii) 3,8-di(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxix) 8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxx) 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxi) 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxii) 6-(4-clorofenil)-3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxiii) 3-ciclopentil-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(clxxiv) 3-fenil-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(clxxv) 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxvi) 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxvii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(clxxviii) (S)-N-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propanamida

(clxxix) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(clxxx) (*S*)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxxi) (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxxii) 3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxxiii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxxiv) 3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxxv) 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxxvi) 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxxvii) (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-morfolino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxxviii) 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piperidin-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(clxxxix) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-metilpiridin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(cxc) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-metilpirimidin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(cxci) (S)-8-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(cxcii) (S)-8-ciclohexil-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(cxciii) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-N,N-dimetil-4-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida;

(cxciv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;

(cxcv) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metoxietil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona; y

(cxcvi) (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(2-metoxietil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona.

(cxcvii)

30. Una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad elegida de los compuestos de una cualquiera de

las realizaciones 1 a 29, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por la señalización de AhR en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad elegida de los compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1 a 29 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o al menos una composición farmacéutica de la realización 30.

32. Un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la señalización aberrante de AhR en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad elegida de los compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1 a 29 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o al menos una composición farmacéutica de la realización 30.

33. El método de la realización 31 o 32, en donde la enfermedad se elige de cánceres.

34. El método de la realización 31 o 32, en donde la enfermedad se elige de tumores líquidos y tumores sólidos.

35. El método de una cualquiera de las realizaciones 31 a 34, en donde la enfermedad se elige de cánceres de mama, cánceres de las vías respiratorias, cánceres de cerebro, cánceres de los órganos reproductores, cánceres del tubo

digestivo, cánceres de las vías urinarias, cánceres del ojo, cánceres de hígado, cánceres de piel, cánceres de cabeza y cuello, cánceres de tiroides, cánceres de las paratiroides y metástasis de cualquiera de los anteriores.

36. El método de una cualquiera de las realizaciones 31 a 35, en donde la enfermedad se elige de cánceres de mama, cánceres de páncreas, cánceres de próstata y cánceres de colon.

37. El método de una cualquiera de las realizaciones 31 a 34, en donde la enfermedad se elige de linfomas, sarcomas, melanomas, glioblastomas y leucemias.

38. Un método para inhibir la proliferación de células cancerosas mediada por la señalización de AhR en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad elegida de los compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1 a 29 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o al menos una composición farmacéutica de la realización 30.

39. Un método para inhibir la invasión de células tumorales o metástasis mediada por la señalización de AhR en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad elegida de los compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1 a 29 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o al menos una composición farmacéutica de la realización 30.

40. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de i) al menos una entidad elegida de los compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1 a 29 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o al menos una composición farmacéutica de la realización 30, y ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una terapia adicional.

41. El método de la realización 40, en donde la al menos una terapia adicional comprende al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco terapias adicionales.

42. El método de la realización 40, en donde la administración de la al menos una entidad elegida de los compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1 a 29 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o al menos una composición farmacéutica de la realización 30, se inicia antes de la administración de la al menos una terapia adicional.

43. El método de la realización 40, en donde la al menos una entidad elegida de los compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1 a 29 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o al menos una composición farmacéutica de la realización 30, se administra después de la administración de la al menos una terapia adicional.

44. El método de la realización 40, en donde la al menos una entidad elegida de los compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1 a 29 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o al menos una composición farmacéutica de la realización 30, se administra simultáneamente con la administración de la al menos una terapia adicional.

45. El método de una cualquiera de las realizaciones 40 a 44, en donde la al menos una terapia adicional se elige de inhibidores de puntos de control.

46. El método de la realización 45, en donde el sujeto es intolerante, no responde y/o responde mal a la al menos una terapia adicional cuando se administra en solitario.

47. El método de la realización 46, en donde la al menos una terapia adicional se elige de inhibidores de puntos de control que se dirigen a CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, TIGIT y/o VISTA.

48. El método de la realización 46, en donde la al menos una terapia adicional se elige de inhibidores de puntos de control que se dirigen a CTLA-4, PD-1 y/o PD-L1.

49. El método de la realización 46, en donde la al menos una terapia adicional se elige de inhibidores de la vía del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos.

50. El método de la realización 49, en donde los inhibidores de la vía del antígeno 4 asociado a los

linfocitos T citotóxicos se eligen de anticuerpos anti CTLA-4.

51. El método de la realización 50, en donde el anticuerpo anti CTLA-4 es ipilimumab.

52. El método de la realización 46, en donde la al menos una terapia adicional se elige de inhibidores de la vía de muerte programada 1.

53. El método de la realización 52, en donde los inhibidores de la vía de muerte programada 1 se eligen de anticuerpos anti PD-1.

54. El método de la realización 52, en donde el anticuerpo anti PD-1 es nivolumab.

55. El método de la realización 52, en donde el anticuerpo anti PD-1 es pembrolizumab.

56. El método de la realización 52, en donde el anticuerpo anti PD-1 es cemiplimab

57. El método de la realización 52, en donde el anticuerpo anti PD-1 es camrelizumab.

58. El método de la realización 52, en donde el anticuerpo anti PD-1 es sintilimab.

59. El método de la realización 52, en donde el anticuerpo anti PD-1 es spartalizumab.

60. El método de la realización 52, en donde el anticuerpo anti PD-1 es tislelizumab.

61. El método de la realización 52, en donde el anticuerpo anti PD-1 es BCD-100.

62. El método de la realización 52, en donde el anticuerpo anti PD-1 es JS001.

63. El método de la realización 52, en donde los inhibidores de la vía de muerte programada 1 se eligen de anticuerpos anti PD-L1.

64. El método de la realización 63, en donde el anticuerpo anti PD-L1 es atezolizumab.

65. El método de la realización 63, en donde el anticuerpo anti PD-L1 es avelumab.

66. El método de la realización 63, en donde el anticuerpo anti PD-L1 es durvalumab.

67. El método de la realización 63, en donde el anticuerpo anti PD-L1 es KN035.

68. El método de la realización 46, en donde la al menos una terapia adicional se elige de inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3).

69. El método de la realización 68, en donde los inhibidores de LAG-3 se eligen de anticuerpos anti LAG-3.

70. El método de la realización 46, en donde la al menos una terapia adicional se elige de inhibidores que contienen un dominio de inmunoglobulina de linfocitos T y dominio de mucina 3 (TIM-3).

71. El método de la realización 70, en donde los inhibidores de TIM-3 se eligen de anticuerpos anti TIM-3.

72. El método de la realización 46, en donde la al menos una terapia adicional se elige de inhibidores del dominio de inmunoglobulina de linfocitos T y de ITIM (TIGIT).

73. El método de la realización 72, en donde los inhibidores de TIGIT se eligen de anticuerpos TIGIT.

74. El método de la realización 46, en donde la al menos una terapia adicional se elige de inhibidores del supresor de Ig del dominio V de la activación de linfocitos T (VISTA).

75. El método de la realización 74, en donde los inhibidores VISTA se eligen de anticuerpos anti VISTA.

76. El método de una cualquiera de las realizaciones 40 a 75, en donde el cáncer se elige de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC); cáncer de pulmón microcítico; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; carcinoma de células renales; adenocarcinoma gástrico;

neoplasias nasofaríngeas; carcinoma urotelial; cáncer colorrectal; mesotelioma pleural; cáncer de mama triple negativo (TNBC); neoplasias esofágicas; mieloma múltiple; cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica; melanoma; linfoma de Hodgkin; carcinoma hepatocelular; cáncer de pulmón; cáncer de cabeza y cuello; linfoma no Hodgkin; carcinoma renal de células claras metastásico; carcinoma de células escamosas de pulmón; mesotelioma; cáncer gástrico; cáncer de la unión gastroesofágica; melanoma metastásico; melanoma metastásico no cutáneo; cáncer urotelial; linfoma difuso de linfocitos B grandes; cáncer de células renales; cáncer de ovario, cáncer de trompa de Falopio; neoplasias peritoneales; cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso; cáncer de vejiga; carcinoma de células de transición; neoplasias prostáticas; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico PD-L1 positivo o negativo (SCCHN); cáncer de pulmón de células escamosas recurrente; neoplasias sólidas avanzadas; SCCHN; carcinoma de células escamosas de hipofaringe; carcinoma de células escamosas de laringe; melanoma irresecable o metastásico; neoplasias de las vías biliares; carcinoma de células escamosas de esófago, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer metastásico, cáncer de próstata, cáncer de órgano sólido; cáncer de estómago; cáncer de colon; y cáncer de hígado.

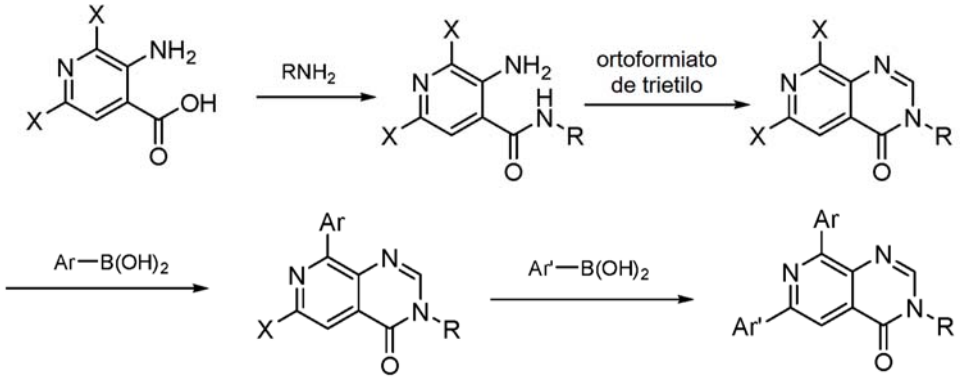
EJEMPLOS

[00117] Los siguientes ejemplos y datos no limitantes ilustran diversos aspectos y características relacionados con los compuestos y/o métodos de la presente divulgación, incluida la preparación de diversos compuestos, que están

disponibles a través de las metodologías sintéticas descritas en el presente documento. En comparación con la técnica anterior, en algunas realizaciones, los presentes compuestos y/o métodos proporcionan resultados y datos que son sorprendentes, inesperados y contrarios a los mismos. Si bien la utilidad de esta divulgación se ilustra mediante el uso de varios compuestos y restos/grupos que se pueden usar con la misma, los expertos en la materia entenderán que se pueden obtener resultados comparables con diversos otros compuestos, restos y/o grupos, que sean proporcionales al alcance de la presente divulgación.

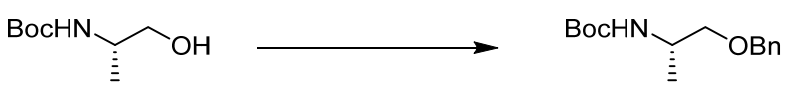
Ejemplo 1. Síntesis de compuestos de piridopirimidinona

[00118] Los compuestos abarcados en la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento expuesto en el Esquema I y descrito en los Ejemplos del presente documento a continuación.



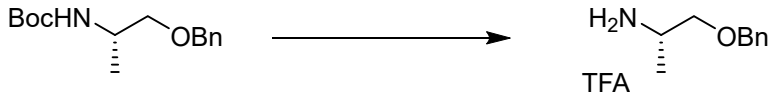
Esquema I

Preparación de N-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo:



[00119] A una solución de N-[(1S)-2-hidroxi-1-metil-etil]carbamato de *terc*-butilo (8, 10 g, 57 mmol, 1 equiv.) en THF (300 ml) se le añadió NaH (2.51 g, 62.78 mmol, 60 % de pureza, 1.1 equiv.) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadieron BnBr (11.71 g, 68.48 mmol, 8.13 ml, 1.2 equiv.) y yoduro de tetrabutilamonio (210.80 mg, 570.69 umol, 0.01 equiv.) a la mezcla a 0 °C y a continuación la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (50 ml) a 0 °C, a continuación se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para obtener el compuesto del título (12 g, 45.22 mmol, 79 % de rendimiento) 1H RMN (400 MHz, CDCl3), δ ppm 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.80-3.94 (m, 1H), 4.48 (c, J=12.0, 17.6 Hz, 2H), 4.67-4.80 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 5H).

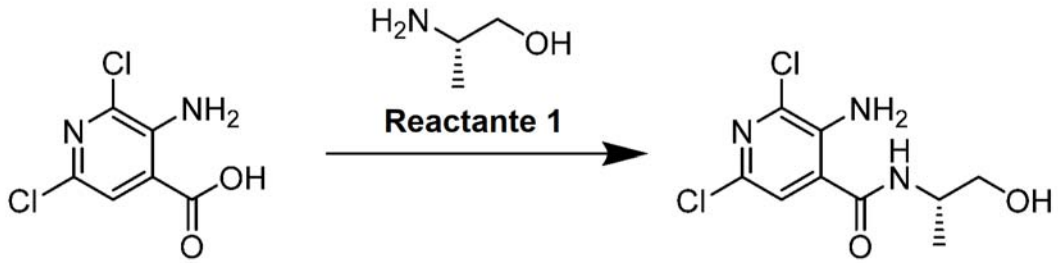
Preparación de ácido (2S)-1-benciloxipropan-2-amina trifluoroacético:



[00120] A una solución de N-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]carbamato de *terc*-butilo (9, 12 g, 45.22 mmol, 1 equiv.) en DCM (100 ml) se le añadió gota a gota TFA (30.80 g, 270.12 mmol, 20 ml, 5.97 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (10, 10 g, 35.81 mmol, 79.18 % de rendimiento, TFA) que se usó directamente.

Preparación de (S)-8-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (1)

Etapa 1. Preparación de (S)-3-amino-2,6-dicloro-N-(1-hidroxipropan-2-il)isonicotinamida (Intermedio A1):

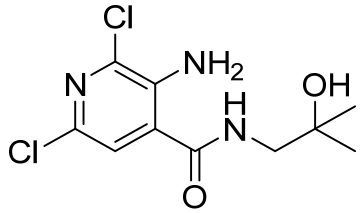
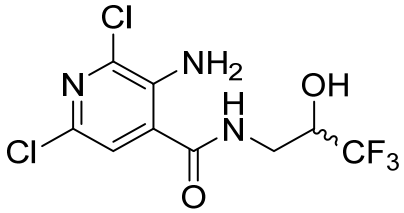


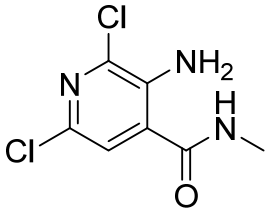
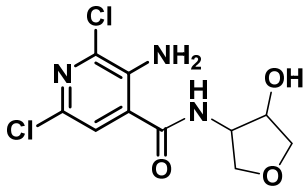
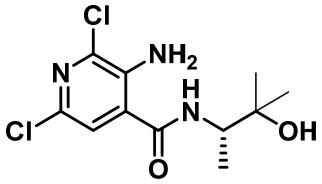
A1

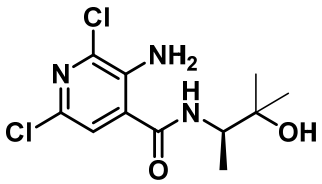
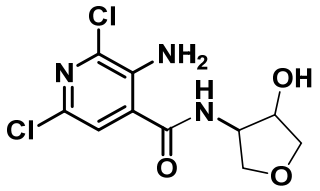
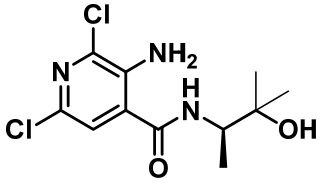
[00121] Una mezcla de ácido 3-amino-2,6-dicloroisonicotínico (2.0 g, 9.66 mmol) y (S)-2-aminopropan-1-ol (Reactante 1, 0.80 g, 10.63 mmol) se disolvieron en DMF (32.2 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron diisopropiletilamina (3.37 ml, 19.3 mmol) y HATU (4.41 g, 11.59 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y a continuación con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (1.82 g, 6.89 mmol, 71 % de rendimiento). ^{1}H RMN (CH_3OH-d4, 400 MHz) δ 1.21 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.58-3.56 (2H, m), 4.17-4.12 (1H, m), 7.49 (1H, s); MS (m/z): 265.1 $[M+H]^+$.

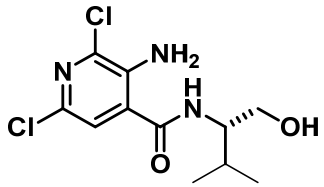
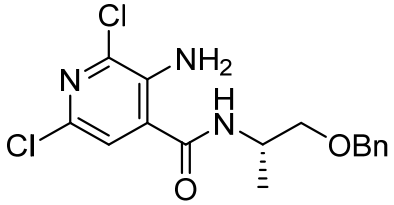
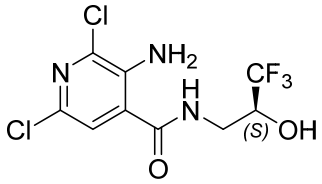
[00122] La **Tabla 2** enumera intermedios que se prepararon a través de un procedimiento similar al descrito en la Etapa 1 anterior.

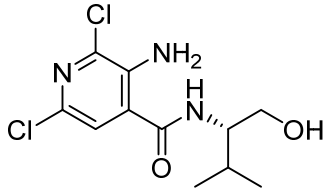
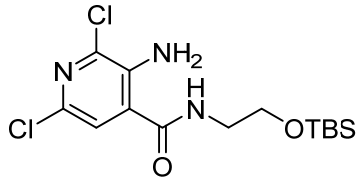
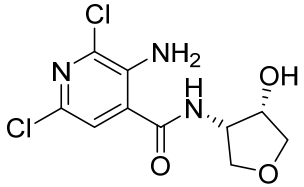
Tabla 2

ID del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]+; Pureza (%)
A2	 3-amino-2,6-dicloro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)isonicotinamida	(CH3OH-d_4, 400 MHz): δ 1.22 (6H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.1 Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (2H, s).	278.1; ND
A3	 3-amino-2,6-dicloro-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-isonicotinamida	N/D	318.0; ND

A4	 3-amino-2,6-dicloro-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-isonicotinamida	N/D	220.0; ND
A5	 3-amino-2,6-dicloro-N-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)isonicotinamida, mezcla racémica trans	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 0.97 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.48 (3H, d, J = 7.2 Hz), 3.95 (3H, s), 4.97 (1H, m), 5.07 (1H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.31-8.28 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.82 (1H, s).	424.1; 99
A6		($CHCl_3$-d, 400 MHz): δ 1.25 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.30 (6H, s), 1.78 (1H, s), 4.08 (1H, dd, J = 15.4,	292.0; >90

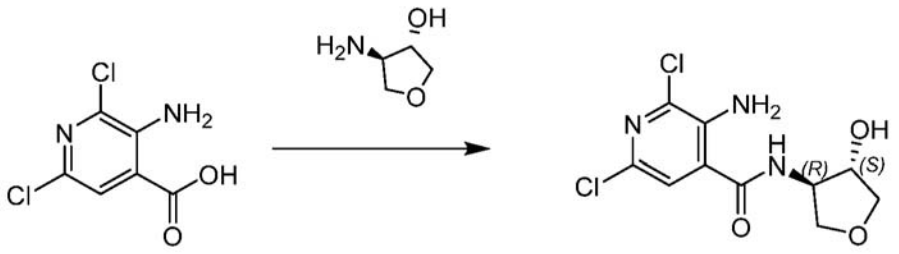
	(S)-3-amino-2,6-dicloro-N-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)isonicotinamida	7.7 Hz), 5.93 (2H, s a), 6.50 (1H, s a), 7.17 (1H, s).	
A7	 (R)-3-amino-2,6-dicloro-N-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)isonicotinamida	($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ 1.25 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.29 (6H, s), 4.14-4.05 (1H, m), 5.93 (2H, s a), 6.55 (1H, s a), 7.18 (1H, s), 7.26 (1H, s).	292.0; >90
A8	 3-amino-2,6-dicloro-N-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)isonicotinamida, mezcla racémica cis	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 3.88 (2H, m), 4.23 (1H, m), 4.32 (1H, m), 5.28 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 6.53 (2H, s), 7.66 (1H, s), 8.51 (1H, d, *J* = 7.4 Hz).	292.0; >90
A9		($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ 1.25 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.29 (6H, s), 4.14-4.05 (1H, m), 5.93 (2H, s a), 6.55	292.0; >90

	(R)-3-amino-2,6-dicloro-N-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)isonicotinamida	(1H, s a), 7.18 (1H, s), 7.26 (1H, s).	
A10	 (S)-3-amino-2,6-dicloro-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)isonicotinamida	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 0.94 (6H, dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz), 1.92-1.87 (1H, m), 3.66 (2H, d, *J* = 4.7 Hz), 3.80 (2H, s a), 7.37 (1H, s), 7.62 (1H, s a).	292.0; >90
A11	 3-amino-N-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-2,6-dicloro-piridin-4-carboxamida	N/D	354.0; ND
A12		(CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 3.44 (1H, dd, J = 14.1, 8.7 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 13.8, 4.0 Hz), 4.23 (1H, s), 7.48 (1H, s).	317.9; ND

	(*S*)-3-amino-2,6-dicloro-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)isonicotinamida		
A13	 (*S*)-3-amino-2,6-dichloro-*N*-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)isonicotinamide	ND	292.0; 90.0
A14	 3-amino-*N*-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,6-dichloroisonicotinamide	ND	364.1; ND
A15		ND	293.10; ND

ND = No disponible

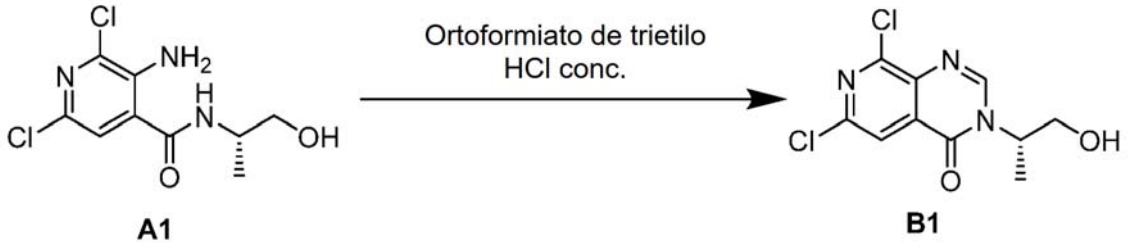
Preparación de 3-amino-2,6-dicloro-N-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)isonicotinamida (A16).



Reactivo 1 **A16**

[00123] Se añadió en una porción anhídrido propilfosfónico (T3P, 64.6 g, 101 mmol, 60.3 ml, 50 % de pureza, 1.05 equiv.) a una solución de ácido 3-amino-2,6-dicloroisonicotínico (**Reactivo 1**, 20 g, 96.6 mmol, 1 equiv.), (3S,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-ol (10.5 g, 101 mmol, 1.05 equiv.) y trietilamina (29.3 g, 290 mmol, 40.3 ml, 3 equiv.) en EtOAc (150 ml). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se vertió en agua (100 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo por EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título 3-amino-2,6-dicloro-N-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)isonicotinamida (**A16**, 25 g, 85.6 mmol, 88.6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ_H ppm 7.49 (s, 1H), 4.28-4.34 (m, 2H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 10.0 Hz, J = 4.4 Hz, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H); MS(m/z): 290.0 $[M+H]^+$.

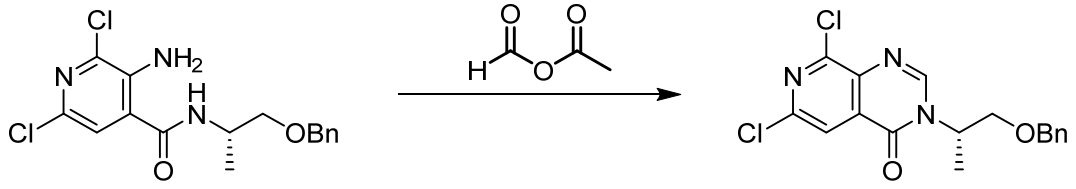
Etapa 2. Preparación de (S)-6,8-dicloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (Intermedio B1):



A1 **B1**

[00124] A (S)-3-amino-2,6-dicloro-N-(1-hidroxipropan-2-il)isonicotinamida (**A1**, 2.54 g, 9.66 mmol) en un matraz se le añadió ortoformiato de trietilo (20 ml). Se añadió gota a gota lentamente ácido clorhídrico concentrado (0.8 ml, 9.7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró y el sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (**B1**, 1.82 g, 6.64 mmol, 69 % de rendimiento). 1H RMN (CH3OH-d4, 400 MHz) δ 1.51 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 11.9, 4.2 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 11.9, 6.9 Hz), 4.93-4.88 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.45 (1H, s); MS (m/z):274.0[M+H]+.

Preparación de 3-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-6,8-dicloro-pirido[3,4- d]pirimidin-4-ona (Intermedio B11)



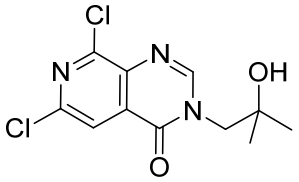
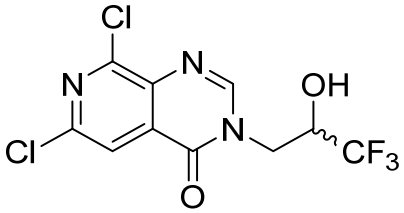
A11 **B11**

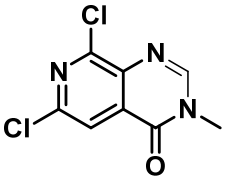
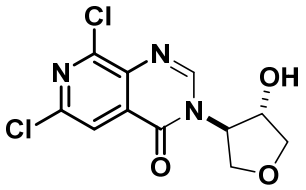
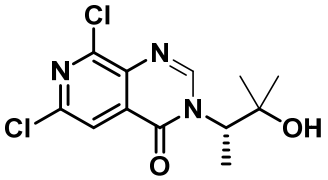
[00125] Se añadió gota a gota ácido fórmico (18.94 g, 411.41 mmol, 15.52 ml, 1.5 equiv.) a acetato de acetilo (28 g, 274.27 mmol, 25.69 ml, 1 equiv.) a 0 °C y se agitó a 60 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2. La solución se obtuvo en forma de un líquido incoloro (41 ml, 6.65 M) y se

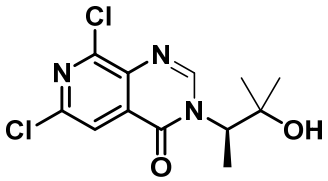
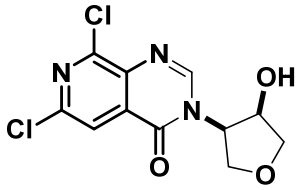
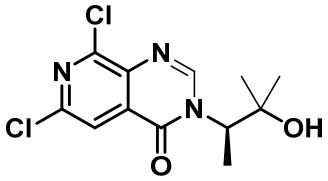
usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución de 3-amino-N-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-2,6-dicloro-piridin-4-carboxamida (**A11**, 4.5 g, 12.70 mmol, 1 equiv.) en THF (50 ml) se le añadió una solución de acetato de formilo (6.65 M, 41 ml, 21.47 equiv.) a 25 °C y se agitó a 60 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 9.5 h. El análisis por LCMS mostró la detección del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ sat. (200 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para obtener el compuesto del título (**B11**, 2.4 g, 6.59 mmol, 51.88 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.65-3.79 (m, 2H), 4.50 (c, J=12.4, 18.8 Hz, 2H), 5.08-5.20 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 5H), 8.02 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); MS: $M+H^+$, 364.0.

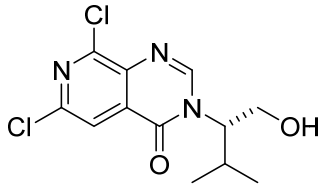
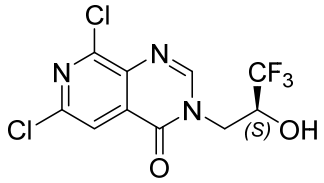
[00126] La **Tabla 3** enumera intermedios que se prepararon a través de un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio **B1** anterior.

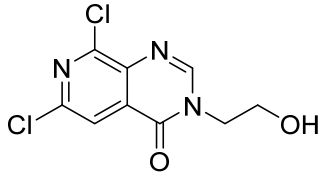
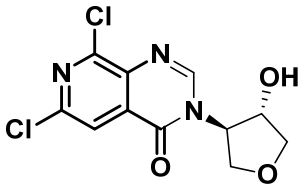
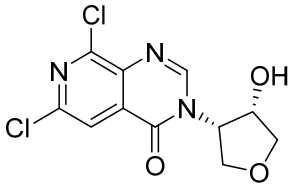
Tabla 3

ID del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]+; Pureza (%)
B2	 6,8-dicloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	($CHCl_3$-***d***, 400 MHz): δ 1.31 (6H, s), 1.90 (1H, s), 4.08 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.36 (1H, s).	288.0; ND
B3	 6,8-dicloro-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 3.97 (1H, dd, ***J*** = 13.7, 9.7 Hz), 4.36 (1H, t, ***J*** = 8.0 Hz), 4.56 (1H, dd, ***J*** = 13.7, 2.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.38 (1H, s).	328.0; ND

B4	 6,8-dicloro-3-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	($CHCl_3$-***d***, 400 MHz): δ 3.64 (3H, s), 8.07 (1H, s), 8.18 (1H, s).	230.0; >90
B5	 6,8-dicloro-3-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, mezcla racémica trans	ND	302.0; >90
B6	 (S)-6,8-dicloro-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 1.05 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.53 (3H, d, ***J*** = 7.2 Hz), 5.03 (1H, s a), 8.05 (1H, s), 8.62 (1H, s).	302.0; >90

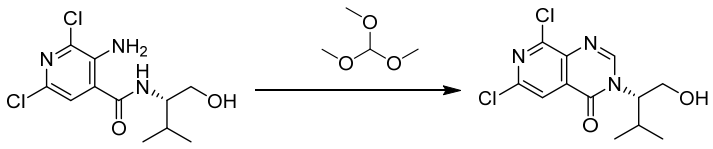
B7	 (R)-6,8-dicloro-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	($CHCl_3$-***d***, 400 MHz): δ 1.15 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1,55 (3H, d, ***J*** = 7.2 Hz), 5.03 (1H, s a), 8.06 (1H, s), 8.59 (1H, s).	302.0; >90
B8	 6,8-dicloro-3-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, mezcla racémica cis	ND	302.0; >90
B9		($CHCl_3$-***d***, 400 MHz): δ 1.15 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1,55 (3H, d, ***J*** = 7.2 Hz), 5.03 (1H, s a), 8.06 (1H, s), 8.59 (1H, s).	302.0; >90

	(R)-6,8-dicloro-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona		
B10	 (S)-6,8-dicloro-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	($CHCl_3$-***d***, 400 MHz): δ 0.84 (3H, d, ***J*** = 6.7 Hz), 1.16 (3H, d, ***J*** = 6.5 Hz), 2.45-2.36 (1H, m), 2.67 (1H, s a), 3.91 (1H, dd, ***J*** = 11.8, 2.8 Hz), 4.14 (1H, dd, ***J*** = 11.9, 5.5 Hz), 4.50 (1H, s a), 8.03 (1H, s), 8.40 (1H, s).	302.0; >90
B11	 (***S***)-6,8-dicloro-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-***d***]pirimidin-4(3***H***)-ona	^{1}H RMN ($CHCl_3$-***d***, 300 MHz): δ_H 3.96 (1H, dd, J = 13.7, 9.6 Hz), 4.36 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 13.4, 3.0 Hz), 5.48 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.37 (1H, s).	327.8; ND

B12*	 6,8-dichloro-3-(2-hydroxyethyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one	ND	260.0; 90.0
B13		(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 3.60 (1H, dd, J = 9.6, 3.2 Hz), 4.06-4.03 (1H, m), 4.18-4.09 (2H, m), 4.52 (1H, s), 4.90 (1H, s), 5.70 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.07 (1H, s), 8.40 (1H, s).	302.0; ND
B14		(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.76 (2H, d, J = 9.8 Hz), 3.98-3.88 (3H, m), 4.15 (2H, dd, J = 10.0, 5.7 Hz), 4.47-4.44 (2H, m), 5.32 (2H, c, J = 6.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.37 (1H, s).	302.0; ND

ND = No disponible; * El grupo TBS se escinde durante las condiciones de ciclación.

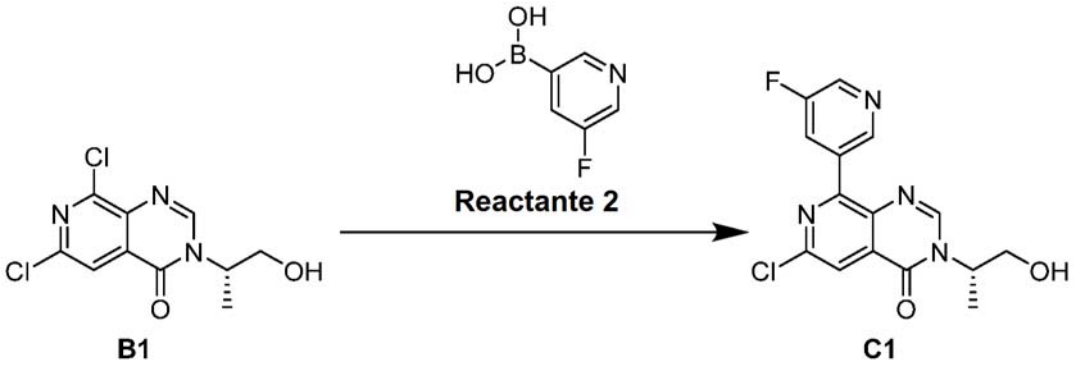
Preparación de (S)-6,8-dicloro-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (B10).



B10

[00127] Se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (141.46 mg, 821.46 mmol) a una mezcla de (S)-3-amino-2,6-dicloro-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)isonicotinamida (1.2 g, 4.11 mmol) en ortoformiato de trimetilo (10 ml), se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 8 horas en una atmósfera de nitrógeno. El análisis por TLC indicó que el reactante de partida permaneció y se formaron dos nuevos puntos. El disolvente se evaporó, y el residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml), se lavó tres veces con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (S)-6,8-dicloro-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (600 mg, 1.99 mmol, 48 % de rendimiento). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ_H ppm 8.60 (s, 1H) , 8.05 (s, 1H), 5.02 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.19-4.56 (m, 1H), 3.85-3.97 (m, 1 H), 3.74 (c, J=11.8 Hz, J=3.4 Hz, 1H), 2.23-2.38 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.75 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS(m/z): 302.0 $[M+H]^+$; 90% pureza.

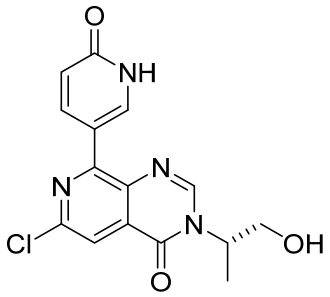
Etapa 3. Preparación de (S)-6-cloro-8-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1--2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (Intermedio C1):

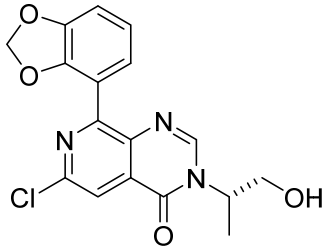
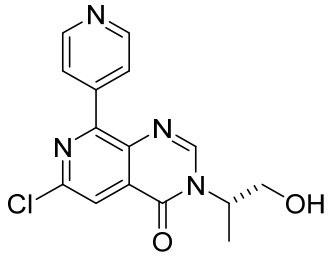


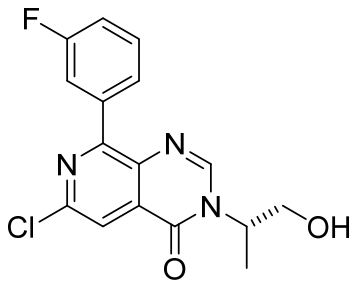
[00128] Una mezcla de (S)-6,8-dicloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona **(B1**, 0.10 g, 0.37 mmol), ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (Reactante 2, 0.057 g, 0.401 mmol), carbonato de sodio (0.16 g, 1.46 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.042 g, 0.036 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se purgó con argón. Se añadieron tolueno (3.0 ml) y etanol (1.5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el lecho de Celite se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a sequedad. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice con metanol/diclorometano proporcionó el compuesto del título (**C1**, 0.078 g, 0.19 mmol, 53 % de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6, 300 MHz): δ 1.41 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.69-3.62 (1H, m), 3.82-3.74 (1H, m), 4.89-4.83 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.38 (1H, ddd, J = 10.2, 2.8, 1.7 Hz), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.14 (1H, s). ; MS (m/z): 335.1[M+H]+.

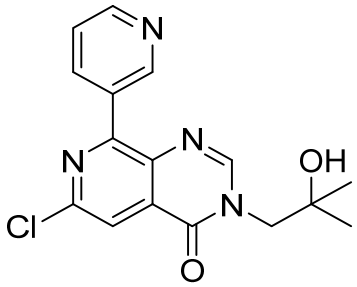
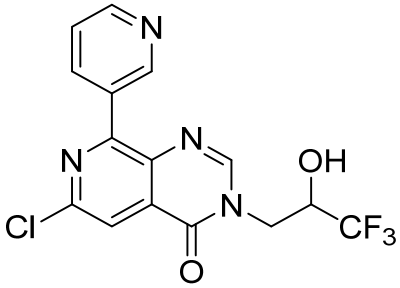
[00129] La **Tabla 4** enumera intermedios que se prepararon a través de un procedimiento similar al descrito en la Etapa 3 anterior.

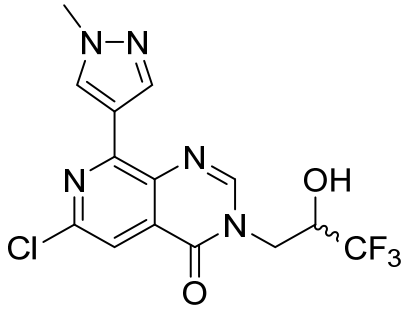
Tabla 4

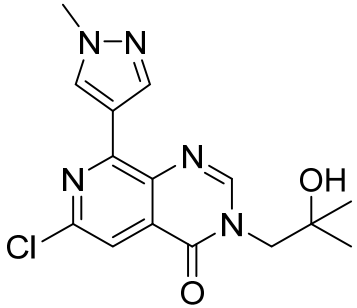
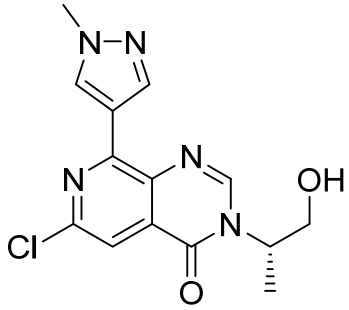
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	Desplazamientos químicos de ^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
C2	 S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.41 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.68-3.62 (1H, m), 3.81-3.75 (1H, m), 4.87-4.82 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.48 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.87 (1H, s), 8.32 (1H, dd, J = 9.7, 2.7 Hz), 8.57 (1H, s), 8.78 (1H, s), 12.08 (1H, s).	333.0; ND

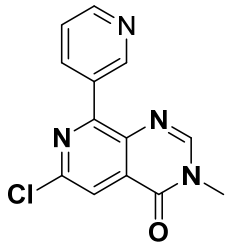
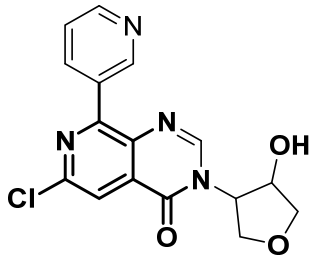
C3	 (S)-8-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.39 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.67-3.61 (1H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 4.85-4.80 (1H, m), 5.05 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.03 (2H, s), 6.99-6.93 (1H, m), 7.07 (2H, t, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, s), 8.47 (1H, s).	360.0; ND
C4		(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.41 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.68-3.62 (1H, m), 3.80-3.74 (1H, m), 4.87-	316.9; ND

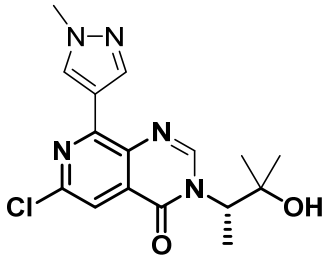
	(S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	4.82 (1H, m), 5.06 (1H, t, ***J*** = 5.7 Hz), 8.04 (2H, dd, ***J*** = 4.8, 1.5 Hz), 8.13 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.76-8.74 (2H, m).	
C5	 (S)-6-cloro-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 1.52 (3H, d, ***J*** = 7.1 Hz), 3.82 (1H, dd, ***J*** = 11.9, 4.3 Hz), 3.93 (1H, dd, ***J*** = 11.9, 7.0 Hz), 4.96-4.91 (1H, m), 7.22 (1H, dd, ***J*** = 10.1, 7.8 Hz), 7.52-7.47 (1H, m), 7.98-7.92 (2H, m),	334.1; ND

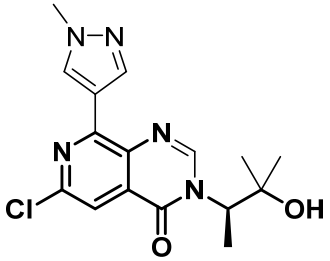
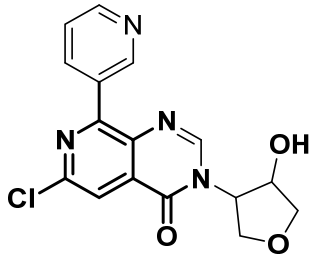
		8.07 (1H, s), 8.40 (1H, s).	
C6	 6-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 1.25 (6H, s), 4.10 (2H, s), 7.59 (1H, t, *J* = 6.5 Hz), 8.13 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.62 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 9.32 (1H, s).	331.1; ND
C7	 6-cloro-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-	($CHCl_3$-*d* +10% CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 3.75 (1H, dd, *J* = 13.7, 9.6 Hz), 4.29 (1H, s), 4.60 (1H, dd, *J* = 13.7, 2.9 Hz), 7.44 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.9	371.0; ND

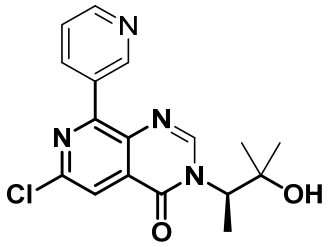
	hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	Hz), 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.44 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.59 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 9.27 (1H, s).	
C8	 6-cloro-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	($CHCl_3$-*d*+10% CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 3.72 (1H, dd, *J* = 13.7, 9.5 Hz), 3.91 (3H, s), 4.28 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 4.57 (1H, dd, *J* = 13.7, 3.0 Hz), 7.78 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.48 (1H, s).	374.1; ND

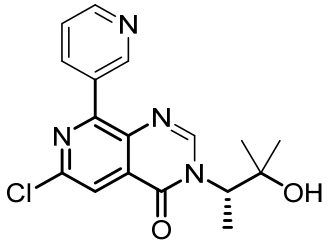
C9	 6-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 1.24 (6H, s), 3.98 (3H, s), 4.09 (2H, s), 7.83 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.73 (1H, s).	334.1; ND
C10	 (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δH 1.53-1.50 (3H, m), 3.82 (1H, dd, *J* = 11.9, 4.3 Hz), 3.88 (3H, s), 3.94-3.91 (1H, m), 4.96-4.91 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.43	320.1; ND

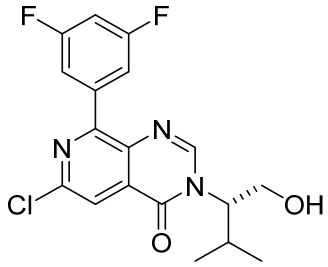
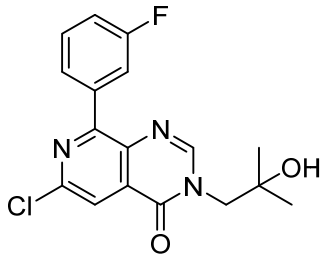
		(1H, s), 8.69 (1H, s).	
C11	 6-cloro-3-metil-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	No disponible	273.0; >90
C12	 6-cloro-3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, mezcla racémica trans	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 3.59 (1H, dd, J = 9.6, 3.3 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 10.1, 4.0 Hz), 4.18-4.09 (2H, m), 4.53 (1H, s), 4.93 (1H, s), 5.68 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.56	345.0; >90

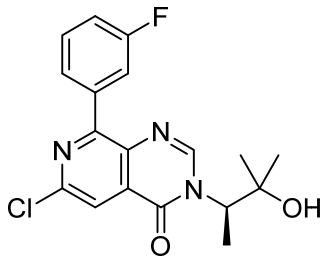
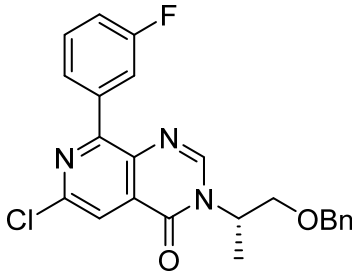
		(1H, dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.35 (1H, d, *J* = 0.6 Hz), 8.40 (1H, dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 8.68 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz), 9.20 (1H, d, *J* = 2.2 Hz).	
C13	 (S)-6-cloro-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ 1.04 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.48 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.33 (1H, s), 3.90 (3H, s), 4.96 (1H, s a), 7.80 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.47	348.1; >90

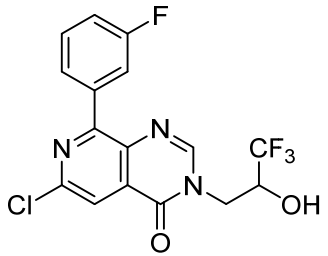
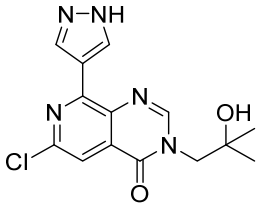
		(1H, s), 8.50 (1H, s).	
C14	 (R)-6-cloro-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	ND	348.1; >90
C15	 6-cloro-3-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 3.75 (1H, dd, ***J*** = 9.7, 2.3 Hz), 3.98 (2H, m), 4.15 (1H, dd, ***J*** = 9.8, 5.9 Hz), 4.48 (1H, m), 5.33 (1H, c, ***J*** = 6.7 Hz), 5.44 (1H, d, ***J*** = 4.3	345.0 >90

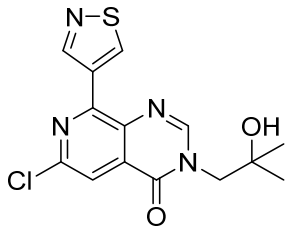
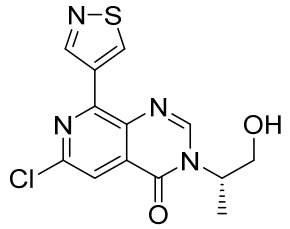
	d]pirimidin-4(3H)-ona, cis racémico	Hz), 7.56 (1H, dd, ***J*** = 8.0, 4.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.42 (1H, dt, ***J*** = 8.0, 2.0 Hz), 8.68 (1H, dd, ***J*** = 4.8, 1.7 Hz), 9.21 (1H, s).	
C16	 (R)-6-cloro-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	ND	345.1; >90

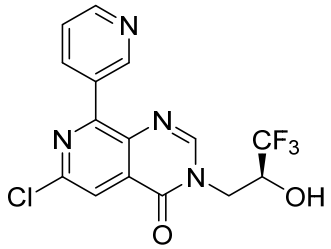
C17	 (S)-6-cloro-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	($CHCl_3$-***d***, 400 MHz): δ 1.06 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.47 (3H, d, ***J*** = 7.2 Hz), 4.99 (1H, s a), 5.25 (1H, s), 7.43 (1H, dd, ***J*** = 8.0, 4.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.44 (1H, d, ***J*** = 8.1 Hz), 8.49-8.48 (1H, m), 8.57 (1H, dd, ***J*** = 4.9, 1.7 Hz), 9.27 (1H, d, ***J*** = 2.2 Hz).	345.1; >90

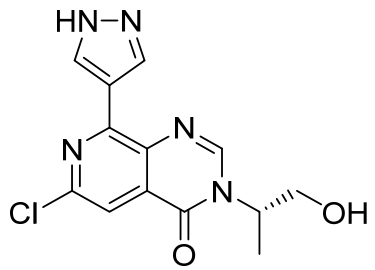
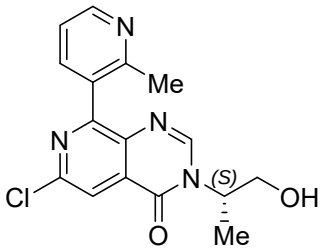
C18	 (S)-6-cloro-8-(3,5-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	ND	380.0; >90
C19	 6-cloro-8-(3-fluorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.14 (s, 6H), 4.01 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 7.37 (t, d=6.8 Hz, 1H), 7.55~7.61 (m, 1H), 7.90~7.95 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)	ND

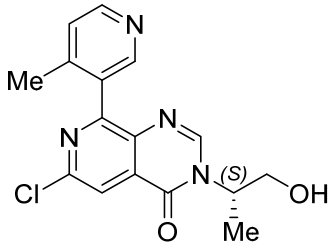
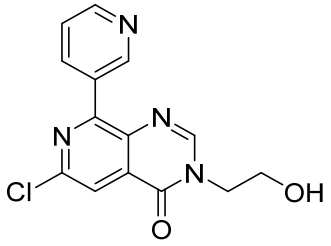
C20	 (R)-6-cloro-8-(3-fluorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.97 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.2 Hz, 3H), 4.92 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 7.37 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.54~7.60 (m, 1H), 7.95 (d, J=7.6 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H)	ND
C21		(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45-1.58 (m, 3H), 3.65-3.76 (m, 2H), 4.48 (c, J=12.0, 20.0 Hz, 2H), 5.05-5.17 (m,	424.0; ND

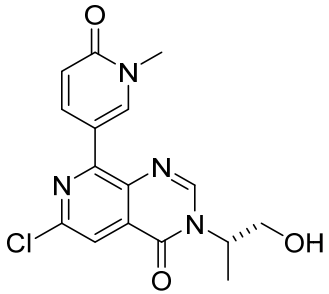
	3-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-6-cloro-8-(3-fluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	1H), 7.13-7.28 (m, 6H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.86-7.95 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.28 (s, 1H)	
C22	 6-cloro-8-(3-fluorofenil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	ND	388.0; 90
C23		(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.03 (6H, s), 3.99 (2H, s), 4.87 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.38 (2H, d, J =	320.0; ND

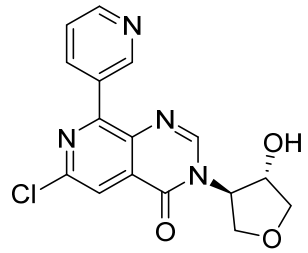
	6-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona	11.2 Hz), 8.75 (1H, s), 13.27 (1H, s).	
C24	 6-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(isotiazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.15 (6H, s), 4.03 (2H, s), 4.89 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.40 (1H, s), 10.06 (1H, s).	336.9; ND
C25	 (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(isotiazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.54 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 11.9, 4.3 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 11.9, 7.0 Hz), 4.98-4.93 (1H,	322.9 ND

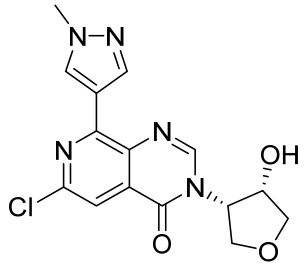
		m), 8.03 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.49 (1H, s), 10.09 (1H, s).	
C26	 (*S*)-6-cloro-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 4.04-3.94 (1H, m), 4.41 (1H, s a), 4.64-4.57 (1H, m), 7.60 (1H, s a), 8.17-8.16 (1H, m), 8.35-8.35 (1H, m), 8.68-8.62 (2H, m), 9.35-9.32 (1H, m).	370.9 ND

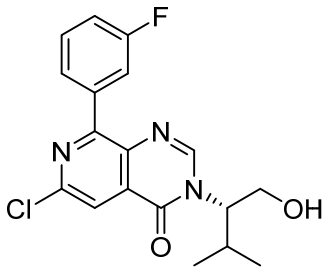
C27	 (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.40 (4H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.65-3.62 (1H, m), 3.78-3.73 (1H, m), 4.85-4.80 (1H, m), 5.06 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 7.76 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.74 (1H, s), 13.28 (1H, s).	306.0; >90
C28		ND	331.9; ND

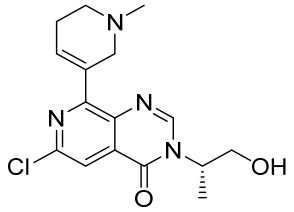
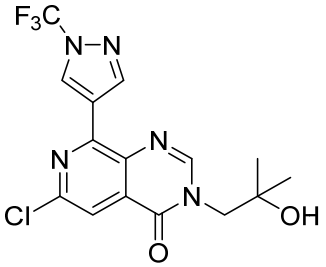
	(S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(2-metilpiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona		
C29	 (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(4-metilpiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	ND	331.0; ND
C30		ND	303.0; 95

	6-cloro-3-(2-hidroxietil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona		
C31	 (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.41 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.57-3.55 (3H, m), 3.68-3.64 (1H, m), 3.79-3.74 (1H, m), 4.87-4.82 (1H, m), 5.06 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 6.53 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.89 (1H, s), 8.30 (1H, dd, *J* = 9.6, 2.6 Hz), 8.57-8.56 (1H, s), 8.93 (1H, d, *J* = 2.6 Hz).	347.1; ND

C32	 6-cloro-3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 3.61 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz), 4.04 (1H, dd, *J* = 10.1, 3.9 Hz), 4.19-4.10 (2H, m), 4.56-4.53 (1H, m), 4.95-4.92 (1H, m), 5.71 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.41 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.69 (1H, d, *J* = 4.7 Hz), 9.21 (1H, s).	345.1; ND

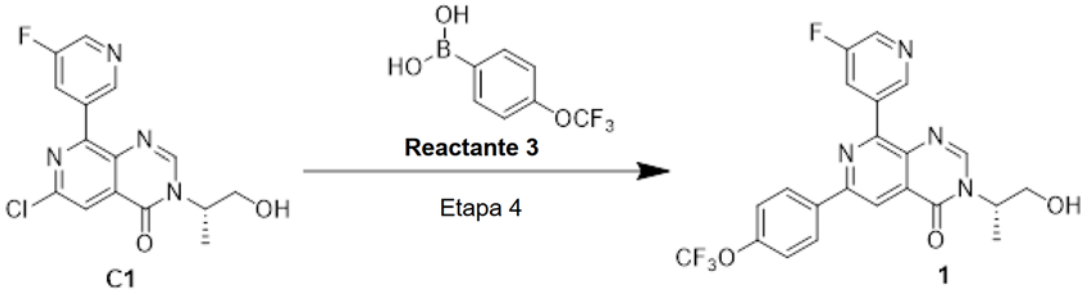
C33	 6-cloro-3-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 3.79 (1H, t, *J* = 9.3 Hz), 4.00-3.90 (5H, m), 4.18 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.4 Hz), 4.52-4.48 (1H, m), 5.37 (1H, c, *J* = 6.4 Hz), 5.48 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 7.79 (1H, s), 8.34 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.78 (1H, s).	348.0; ND

C34	 (*S*)-6-chloro-8-(3-fluorophenyl)-3-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88-7.99 (m, 2H), 7.50-7.63 (m, 1H), 7.26-7.44 (m, 1 H), 5.01 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.29-4.57 (m, 1H), 3.84-3.98 (m, 1H), 3.32-3.78 (m, 1H), 2.18-2.38 (m, 1H), 0.99-1.10 (m, 3H), 0.76 (d, J=6.6 Hz, 3H).	362.1; 90.0

C35	 (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	ND	335.1; ND
C36	 6-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.16-1.14 (6H, m), 4.02 (2H, s), 4.91 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.33 (1H, s).	387.9

ND = No disponible

Etapa 4. Preparación de (S)-8-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (1):

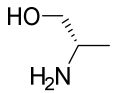
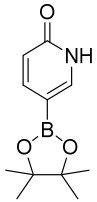
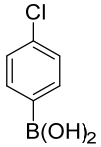
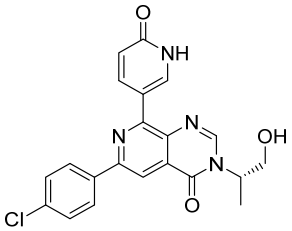


[00130] Una mezcla de (S)-6-cloro-8-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (**C1**, 0.023 g, 0.069 mmol), ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico (**Reactante 3**, 0.016 g, 0.076 mmol), carbonato de sodio (0.029 g, 0.275 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.008 g, 0.007 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se purgó con argón. Se añadieron tolueno (1.0 ml) y etanol (0.5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el lecho de Celite se lavó con acetato de etilo y el filtrado se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice con metanol/diclorometano proporcionó el compuesto del título (0.022 g, 0.047 mmol, 68 % de rendimiento). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.44 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.72-3.66 (1H, m), 3.84-3.78 (1H, m), 4.91 (1H, s), 5.08 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, ddd, J = 10.3, 2.9, 1.7 Hz), 8.60 (2H, d, J = 3.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.29 (1H, s); MS (m/z): 461.1 [M+H]+; >99% pureza.

[00131] La **Tabla 5** enumera compuestos preparados a través de procedimientos similares a los descritos para **1**,

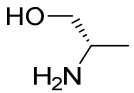
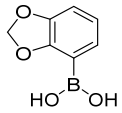
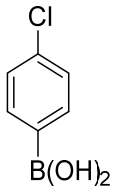
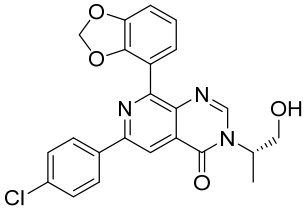
reemplazando los reactantes 1, 2 y 3 por los grupos indicados.

Tabla 5

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
2				 (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.70-3.65 (1H, m), 3.83-3.77	409.1; 96

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, m), 4.91-4.86 (1H, m), 5.08 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 6.51 (1H, d, *J* = 9.7 Hz),	

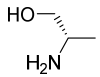
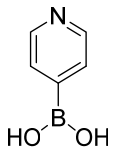
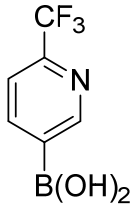
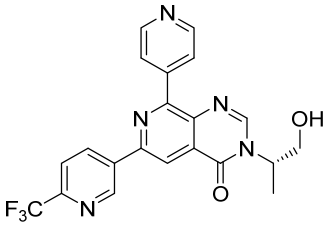
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					7.60 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.28 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.53 (1H, dd, *J*	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					= 9.7, 2.6 Hz), 8.56 (1H, s), 12.02 (1H, s).	
3				 (S)-8-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(4-clorofenil)-3-(1-	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.42 (3H, d, J = 7.0	435.0; >99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	Hz), 3.69-3.64 (1H, m), 3.82-3.76 (1H, m), 4.88 (1H, s), 5.08 (1H, t, *J* = 5.6	

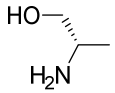
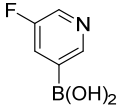
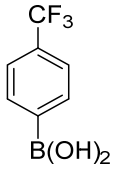
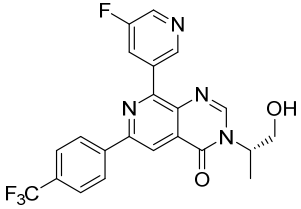
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 6.03 (2H, s), 6.98 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.17 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					d, *J* = 7.8 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.48 (1H, s),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.52 (1H, s).	
4				 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.45 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.72-3.66 (1H, m), 3.84-	427.9; >99

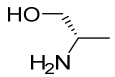
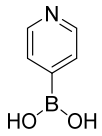
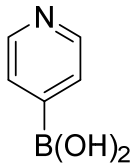
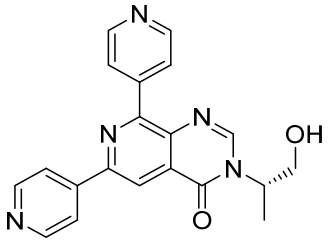
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					3.78 (1H, m), 4.94-4.89 (1H, m), 5.09 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 8.3	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 8.20 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 8.63 (1H, s), 8.81-8.77 (3H, m), 8.93 (1H, d, *J* =	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.4 Hz), 9.64 (1H, s).	
5				 (S)-8-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.44 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.70 (1H, t, *J* =	445.1; >99

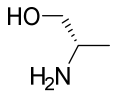
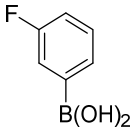
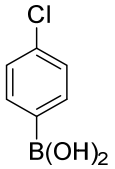
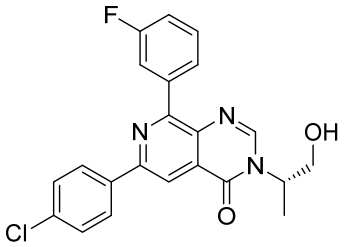
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					5.6 Hz), 3.80 (1H, s), 4.92 (1H, s), 5.09 (1H, s), 7.91 (2H, d, *J* = 8.2 Hz),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.53 (3H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.63 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.74 (1H, d, *J* = 2.8 Hz),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					9.30 (1H, s).	
6				 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-di(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.44 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.72-3.66 (1H, m), 3.84-	360.0; >95

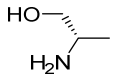
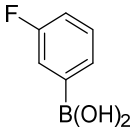
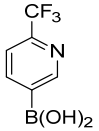
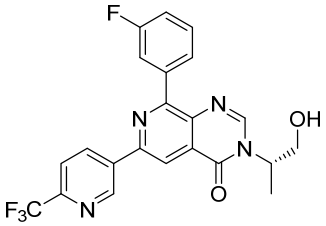
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					3.78 (1H, m), 4.93-4.88 (1H, m), 5.09 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 8.19 (2H, dd, *J* = 4.7,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					1.6 Hz), 8.26 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 8.62 (1H, s), 8.78-8.73 (5H, m).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
7				 (S)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ 1.60 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.99 (2H, d, *J* = 4.8 Hz), 5.10-5.06 (1H,	410.1; 98

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					m), 7.20 (1H, td, *J* = 8.4, 2.7 Hz), 7.51-7.46 (3H, m), 7.93-7.89 (1H, m), 7.96	

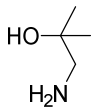
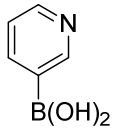
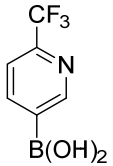
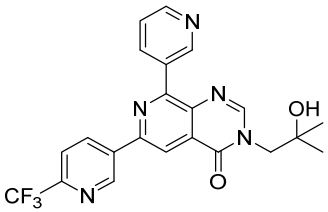
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.18-8.14 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.51 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
8				 (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 1.56 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.85 (1H, dd, *J* = 11.9, 4.3 Hz), 3.96	444.9; 99

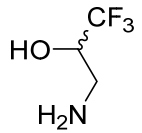
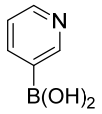
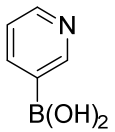
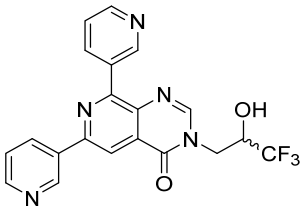
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, dd, *J* = 11.9, 6.9 Hz), 5.02-4.97 (1H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 7.53-7.48	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, m), 7.95 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.01 (1H, d, *J* = 10.7 Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 7.9	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 8.45 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.81 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.50 (1H, s).	

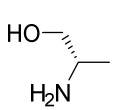
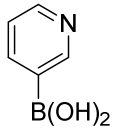
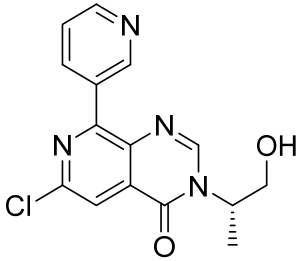
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
9				 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 1.27 (6H, s), 4.14 (2H, s), 7.61 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz), 7.97	442.2; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.40 (1H, s), 8.64 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.73-8.70 (2H, m),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.84 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 9.41 (1H, s), 9.54 (1H, s).	
10					(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 3.98 (1H,	414.1; 97

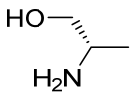
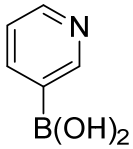
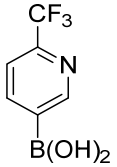
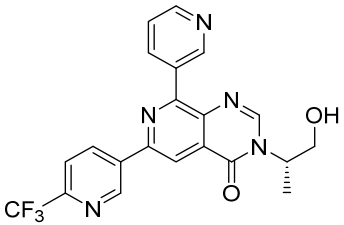
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				6,8-di(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	dd, *J* = 13.7, 9.7 Hz), 4.45 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 4.61 (1H, dd, *J* = 13.7, 2.8	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 7.57 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 8.35 (1H, s), 8.61-8.58 (4H, m), 8.67 (1H, d, *J* =	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.1 Hz), 9.34 (2H, d, *J* = 12.3 Hz).	
11			--	 (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 1.52 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.82	317.1; 96

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(1H, dd, *J* = 11.9, 4.3 Hz), 3.93 (1H, dd, *J* = 11.9, 7.0 Hz), 4.96-4.91 (1H,	

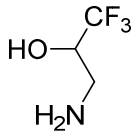
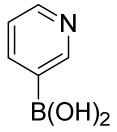
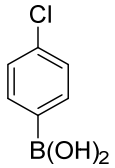
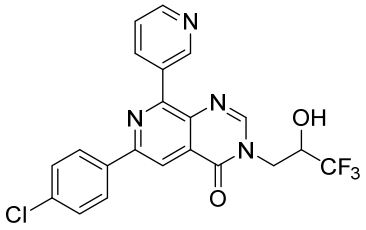
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					m), 7.58-7.55 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.61-8.59 (2H, m), 9.31	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s).	
12				 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.56 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.86 (1H, dd, *J* = 11.9, 4.3	428.1; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 3.97 (1H, dd, *J* = 11.9, 7.0 Hz), 5.03-4.98 (1H, m), 7.62 (1H, dd, *J* = 8.0,	

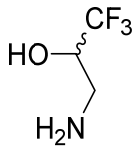
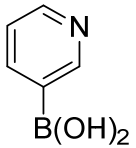
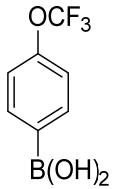
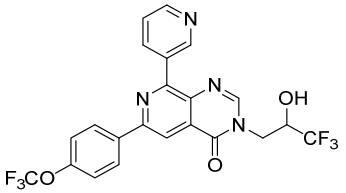
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					4.9 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.49 (1H, s), 8.65 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.76-	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.72 (2H, m), 8.86 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.43 (1H, s), 9.55 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
13				 6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 3.98 (1H, dd, *J* = 13.7, 9.6 Hz), 4.45-4.40 (1H, m), 4.62 (1H,	447.1; 96

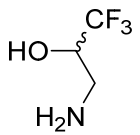
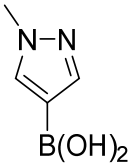
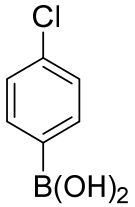
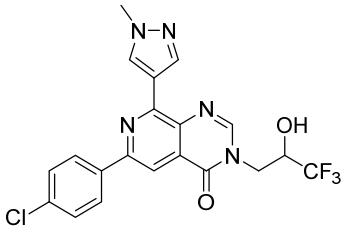
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					dd, *J* = 13.8, 3.0 Hz), 7.53 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.60 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.23 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.33 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.63-8.62 (1H, m), 8.70	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, dt, *J* = 8.0, 1.9 Hz), 9.38 (1H, s).	
14				 8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 3.99 (1H, dd, *J* = 13.7,	497.1; 97

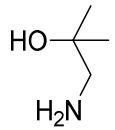
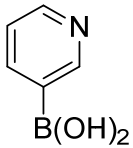
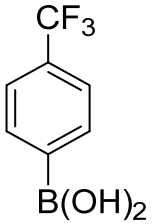
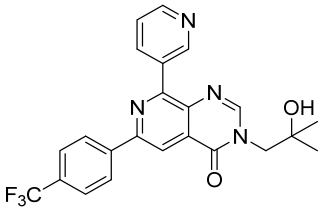
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	9.7 Hz), 4.44 (1H, s), 4.63-4.59 (1H, m), 7.44 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.60 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz), 8.35 (3H, d, *J* = 9.1 Hz), 8.63-8.60 (2H, m), 8.71 (1H, d, *J* =	

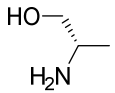
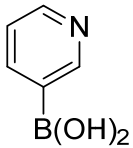
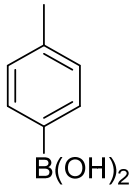
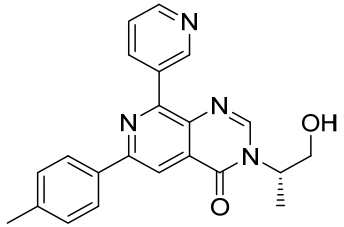
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.1 Hz), 9.39 (1H, s).	
15				 6-(4-clorofenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-*d*6, 400 MHz): δ_H 3.95 (3H, s), 4.05 (1H, dd, *J* =	450.1; 97

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					14.0, 9.7 Hz), 4.43 (2H, d, *J* = 13.1 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 7.57 (2H, d, *J* =	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.4 Hz), 8.30-8.27 (3H, m), 8.47 (2H, s), 8.78 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
16				 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.27 (6H, s), 4.14 (2H, s), 7.61 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 7.84 (2H,	441.2; 99

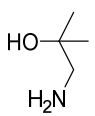
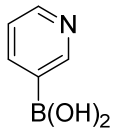
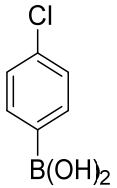
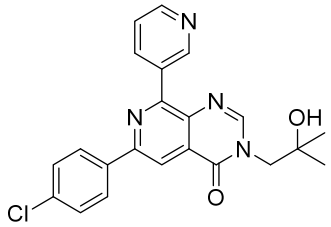
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					d, *J* = 8.2 Hz), 8.38 (1H, s), 8.43 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 8.73 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 9.41 (1H, s).	
17				 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.55 (3H, d, *J* = 7.1	373.2; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				3-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	Hz), 2.42 (3H, s), 3.85 (1H, dd, *J* = 11.8, 4.3 Hz), 3.97 (1H, dd, *J* = 11.9,	

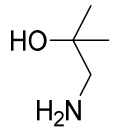
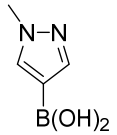
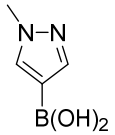
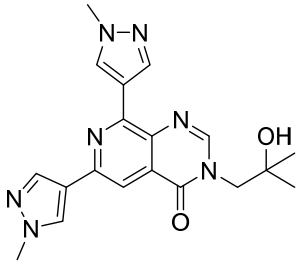
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					7.0 Hz), 5.02-4.97 (1H, m), 7.36-7.34 (2H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 8.12 (2H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					d, *J* = 7.9 Hz), 8.40 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.62-8.61 (1H, m), 8.71 (1H, dt, *J*	

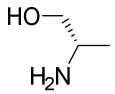
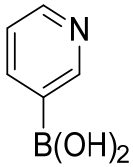
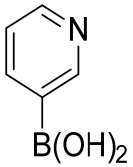
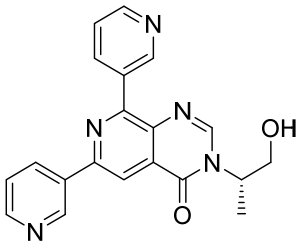
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					= 8.0, 1.9 Hz), 9.40 (1H, s) .	
18				 6-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.27 (6H, s), 4.13 (2H, s), 7.54-	407.1; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					7.51 (2H, m), 7.62-7.59 (1H, m), 8.24 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.35 (1H, s), 8.59	

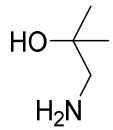
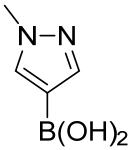
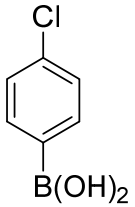
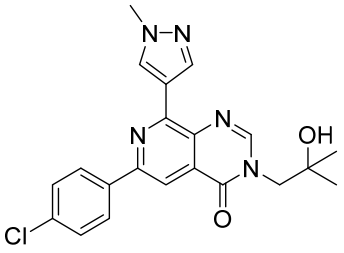
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 8.64-8.62 (1H, m), 8.71 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.9 Hz), 9.40 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
19				 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,8-bis(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.25 (6H, s), 3.98 (6H, d, *J* = 5.5 Hz), 4.10 (2H, s), 8.02 (1H,	380.2; 95

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 8.11 (1H, s), 8.29 (2H, d, *J* = 3.2 Hz), 8.51 (1H, s), 8.75 (1H, s).	

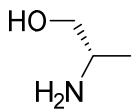
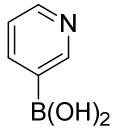
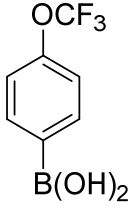
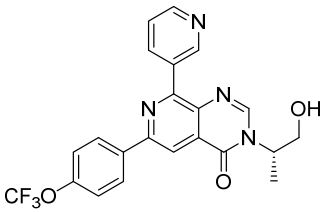
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
20				 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-di(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ_H 1.60 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 4.11-4.01 (2H, m), 5.10 (1H, d, *J* = 7.7	360.1; 96

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 7.35 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.48 (2H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 8.57 (2H, s), 9.22 (1H, s), 9.33 (1H, s).	
21					(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.26 (6H, s),	410.2; 98

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				6-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	3.99 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.51 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.19 (2H, d, *J* = 8.4 Hz),	

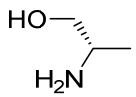
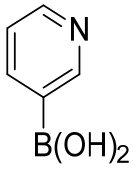
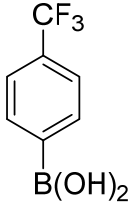
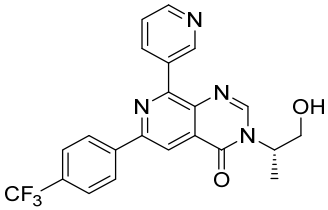
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.30 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.76 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
22				 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.55 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.85 (1H, dd, *J* = 11.9, 4.3 Hz), 3.96	443.2; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, dd, *J* = 11.9, 6.9 Hz), 5.01-4.96 (1H, m), 7.42 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.59	

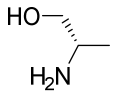
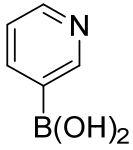
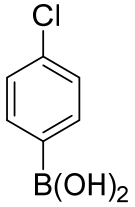
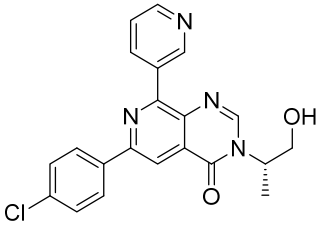
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz), 8.31 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.42 (1H, s), 8.56 (1H, s),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.62 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.71-8.69 (1H, m), 9.39 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
23				 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.56 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.87 (1H, t, *J* = 4.4 Hz), 3.96 (1H, t, *J* =	427.2; 98

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					6.8 Hz), 4.97-5.04 (1H, m), 7.61 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz), 7.83 (2H, d, *J* = 8.2	

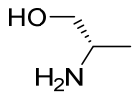
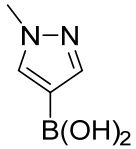
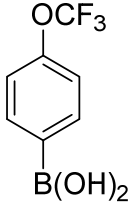
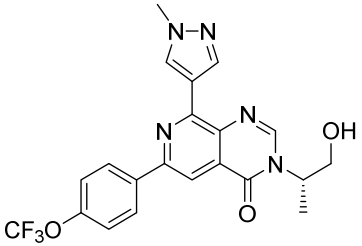
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 8.46-8.42 (3H, m), 8.63 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.73 (1H, d, *J* = 8.0 Hz),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					9.42 (1H, s).	
24				 (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.55 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.85 (1H, dd, *J* = 11.9,	393.1; 98

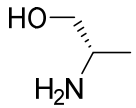
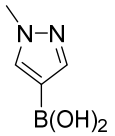
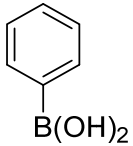
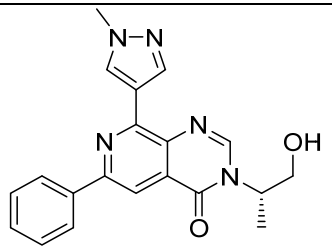
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					4.3 Hz), 3.96 (1H, dd, *J* = 11.9, 7.0 Hz), 5.00 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.52 (2H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					d, *J* = 8.4 Hz), 7.60 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 8.21 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.42 (1H, s),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.55 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.71 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 9.40 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
25				 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.56 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.85 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.3 Hz), 3.99-	446.2; 97

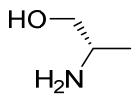
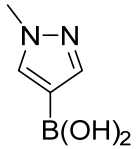
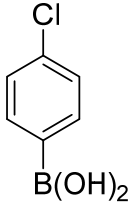
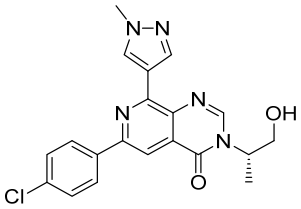
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					3.94 (4H, m), 5.02-4.97 (1H, m), 7.42 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.33-8.30 (3H, m),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.46 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, s).	
26				 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.56 (3H, d, J = 7.1	396.1; 99

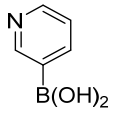
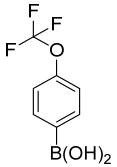
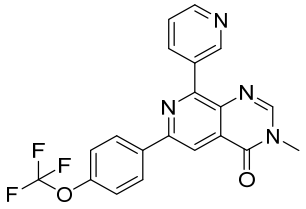
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				fenilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	Hz), 3.85 (1H, dd, *J* = 11.9, 4.3 Hz), 3.99-3.94 (4H, m), 4.99 (1H, d, *J* = 7.9	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.52 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.20 (2H, d, *J* = 7.7 Hz),	

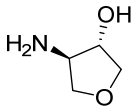
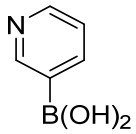
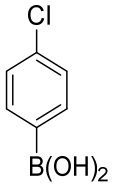
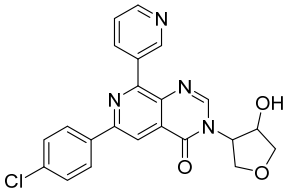
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.31 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.77 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
27				 (S)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ_H 1.60 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.01-3.99 (5H, m), 5.09-5.04 (1H, m),	362.2; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					7.46-7.44 (2H, m), 8.10 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.26 (2H, d, *J* = 4.2 Hz), 8.51	

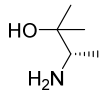
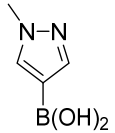
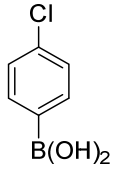
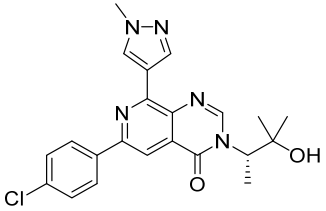
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(2H, s).	
28				 3-metil-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 3.55 (3H, s), 7.59-7.50 (3H, m), 8.38 (2H, d, J = 8.5	399.1; 98

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 8.52-8.50 (3H, m), 8.67 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 9.31 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
29	 Mezcla racémica trans			 6-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, mezcla racémica trans	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 3.61 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz), 4.05 (1H, dd, *J* = 10.1, 4.0 Hz),	421.1; 99

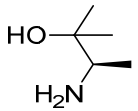
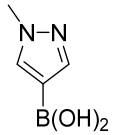
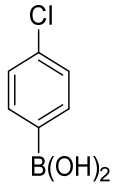
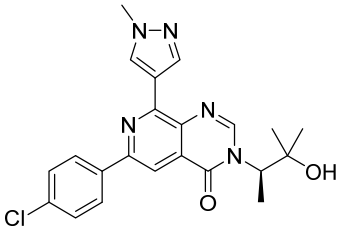
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					4.20-4.11 (2H, m), 4.56 (1H, s), 4.98 (1H, s), 5.71 (1H, sa), 7.59 (2H, d, *J* =	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.3 Hz), 7.75 (2H, m), 8.30 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.35 (1H, s), 8.54 (1H, s),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.59 (1H, m).	
30				 (S)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 0.97 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.48 (3H, d, J = 7.2	424.1; 99

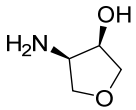
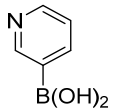
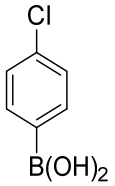
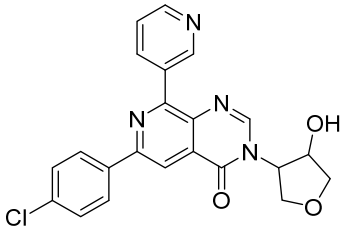
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 3.95 (3H, s), 4.97 (1H, m), 5.07 (1H, s), 7.57 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.31-	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.28 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.82 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
31				 (R)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 0.97 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.48 (3H, d, J = 7.2 Hz), 3.95 (3H,	424.1; 98

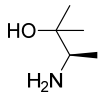
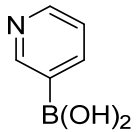
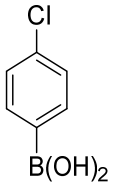
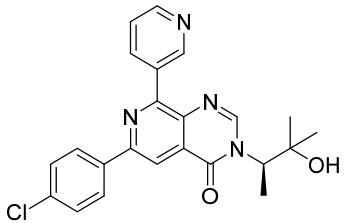
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 4.96 (1H, m), 5.07 (1H, s), 7.56 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.29 (2H, d, *J* = 3.6	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 8.31 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.82 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
32	 Mezcla racémica cis			 6-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, racemato cis	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 3.77 (1H, dd, *J* = 9.8, 2.3 Hz), 4.02-3.92 (2H, m), 4.18 (1H, dd, *J*	421.1; 99

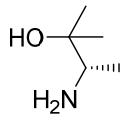
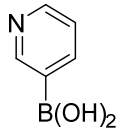
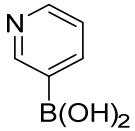
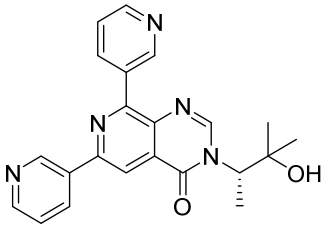
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					= 9.8, 5.9 Hz), 4.50 (1H, s), 5.38 (1H, c, *J* = 6.7 Hz), 5.47 (1H, s), 7.59 (3H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					d, *J* = 8.3 Hz), 8.31 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.34 (1H, s), 8.55-8.54 (1H, m), 8.58	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 8.70 (1H, s), 9.35 (1H, s).	
33				 (R)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 1.11 (3H, s), 1.39 (3H,	421.1; 99

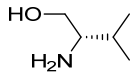
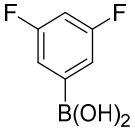
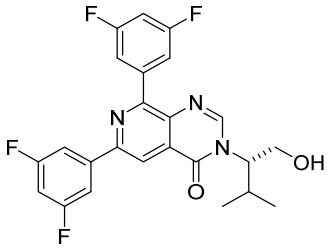
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	s), 1.59 (4H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.13 (1H, s), 7.54-7.52 (2H, m), 8.15 (1H, dd, *J*	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					= 8.2, 5.6 Hz), 8.24 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.65 (2H, d, *J* = 5.5 Hz), 8.89 (1H, d, *J* =	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					5.5 Hz), 9.50 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 9.87 (1H, s).	
34					($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ 1.22 (3H, s),	388.1; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				(S)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6,8-di(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	1.44 (3H, s), 1.60 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.17-5.07 (1H, m), 7.46 (2H, dt, *J* = 8.0,	

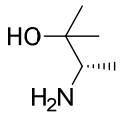
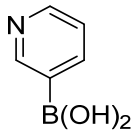
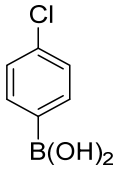
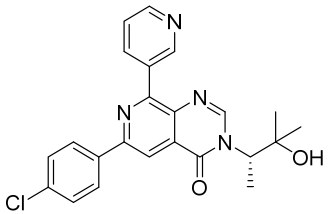
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					4.9 Hz), 8.56-8.50 (2H, m), 8.59-8.56 (2H, m), 8.71 (2H, ddd, *J* = 7.7, 4.8, 1.7	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 9.46 (2H, dd, *J* = 18.7, 2.2 Hz).	
35				 (S)-6,8-bis(3,5-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-	($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ 0.88 (3H, d, *J* = 6.6 Hz),	458.1; 99

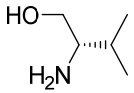
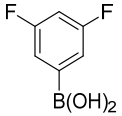
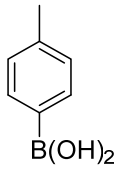
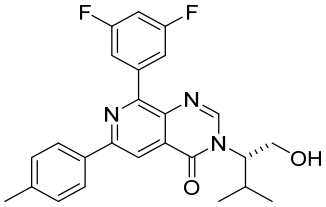
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	1.19 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 2.27 (1H, sa), 2.49-2.43 (1H, m), 3.99 (1H, d, *J* = 11.9	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 4.17 (1H, dd, *J* = 11.9, 5.9 Hz), 4.53 (1H, s), 6.96-6.87 (2H, m), 7.72	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.86 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.32 (1H, s), 8.47 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
36				 (S)-6-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 0.98 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.97 (1H,	421.1; 99

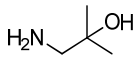
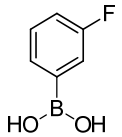
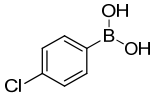
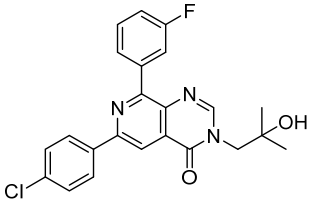
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					m), 5.03 (1H, s), 7.59 (3H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.30 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.53 (3H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					m), 8.67 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 9.33 (1H, s).	
37				 (S)-8-(3,5-difluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-	($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ 0.87 (3H, d, *J* = 6.7	436.1; 99

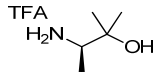
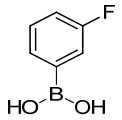
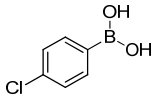
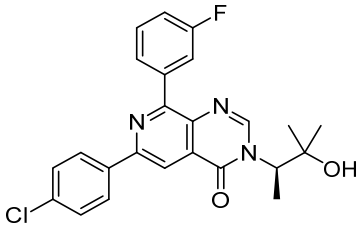
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	Hz), 1.16 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 2.42 (4H, m), 2.81 (1H, s), 3.95 (1H, d, *J* = 12.1	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 4.14-4.11 (1H, m), 4.47 (1H, s), 6.91 (1H, tt, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 7.29 (2H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					d, *J* = 7.9 Hz), 7.87-7.83 (2H, m), 8.04 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.23 (1H, s), 8.40	

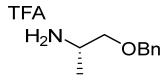
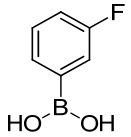
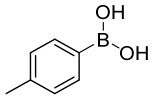
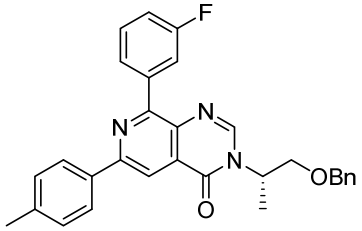
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s).	
38				 6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.16 (s, 6H), 4.04 (s, 2H), 4.88 (s, 1H),	424.0; 97

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					7.33-7.39 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 8.01-8.09 (m, 2H), 8.31 (d, J=9.2 Hz,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					2H), 8.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)	
39				 (R)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 0.99 (s, 3H), 1.27	464.0; 97

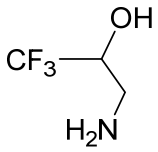
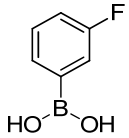
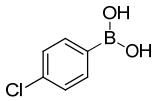
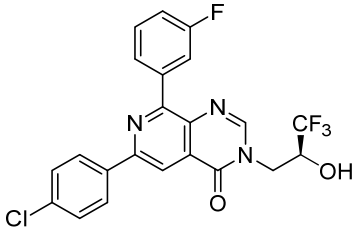
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(s, 3H), 1.48 (d, J=7.2 Hz, 3H), 4.90-5.02 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 7.35 (t,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					J=12.0 Hz, 1H), 7.54-7.63 (m, 3H), 8.06 (t, J=8.0 Hz, 2H), 8.28 (d, J=8.0 Hz,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					2H), 8.53 (d, J=12.0 Hz, 2H)	
40				 3-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-8-(3-fluorofenil)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.47 (d, J=6.8 Hz, 3H),	480.2; 97

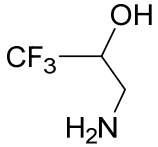
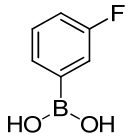
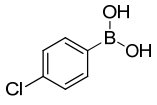
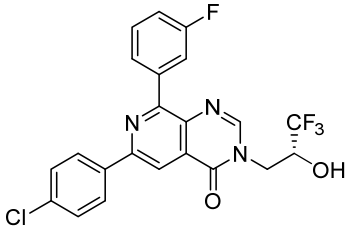
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					2.39(s, 3H), 3.72-3.76(m, 1H), 3.87-3.92(m, 1H), 4.49 (c, J=12.4, 21.6 Hz, 2H), 5.10-5.12	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(m, 1H), 7.20-7.26 (m, 5H), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.55-7.62(m, 1H), 8.02-8.07(m, 2H),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.15(d, J=8.0 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.57(s, 1H)	
41**					(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4.07	464.0; 97

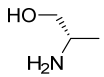
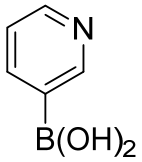
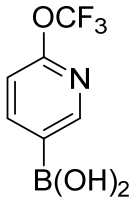
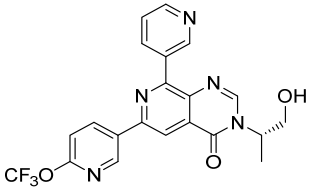
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona Enantiómero 1	(c, J=9.6, 14.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J=12.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.34-	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					7.41 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.96-8.06 (m, 2H), 8.31 (d, J=8.8 Hz, 2H),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.49 (s, 1H), 8.54 (s, 1H).	
42**				 6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona Enantiómero 2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.07 (c, J=9.6, 14.0 Hz,	464.0; 97

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					1H), 4.45 (d, J=12.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.56-	

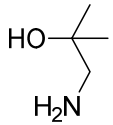
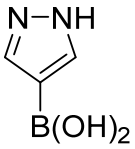
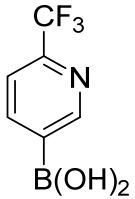
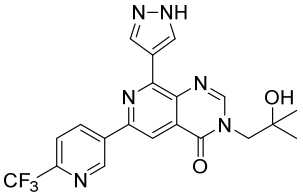
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					7.64 (m, 3H), 7.96-8.06 (m, 2H), 8.31 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.54	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(s, 1H).	
50				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH$_3$OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.56 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.9, 4.3	444.1; 98%

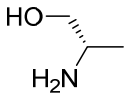
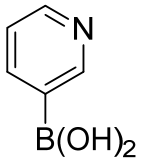
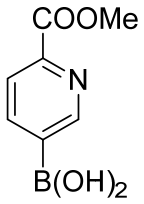
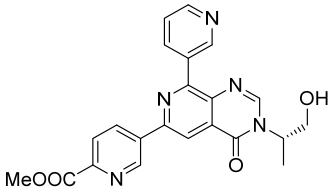
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 3.97 (1H, dd, J = 11.9, 7.0 Hz), 5.01 (1H, td, J = 7.2, 4.5 Hz), 7.31 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 8.46 (1H, s), 8.65-8.63 (2H, m),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.72 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 8.77 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 9.16 (1H, d, J = 2.4	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 9.42 (1H, s).	
51				 (*S*)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.27 (6H, s), 4.15 (2H, s), 7.97 (1H,	431.1; 98%

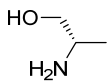
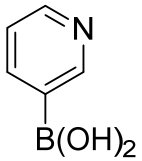
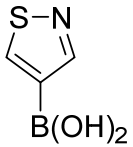
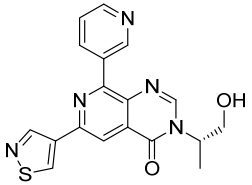
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					d, J = 8.2 Hz), 8.45 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.88-8.81 (3H, m), 9.55 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
52				 (*S*)-5-(3-(1-hidroxipropan-2-il)-4-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-6-il)picolinato de metilo	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.56 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 11.9, 4.2 Hz),	418.1; 99%

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					3.99-3.94 (1H, m), 4.02 (3H, s), 5.03-4.98 (1H, m), 7.63-7.60 (1H, m), 8.31	

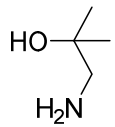
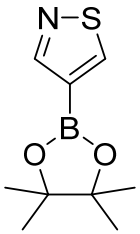
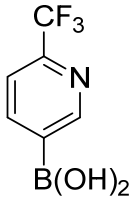
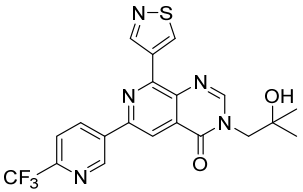
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, d, J = 8.2 Hz), 8.49 (1H, s), 8.65-8.64 (1H, m), 8.75-8.72 (2H, m), 8.82	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 9.43 (1H, s), 9.53 (1H, d, J = 2.1 Hz).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
53				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(isotiazol-4-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.55 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.8, 4.3 Hz), 3.96	366.1; 99%

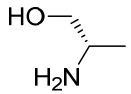
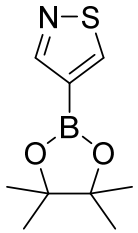
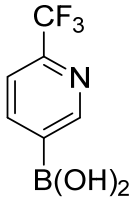
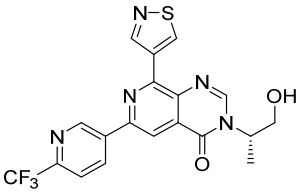
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, dd, J = 11.9, 7.0 Hz), 5.01-4.97 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.43 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.71 (1H, d, J = 8.1 Hz),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					9.26 (1H, s), 9.40 (1H, s), 9.59 (1H, s).	
54				 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(isotiazol-4-il)-6-(6-	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.30 (6H, d, J =	447.9; 98%

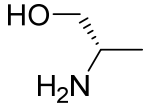
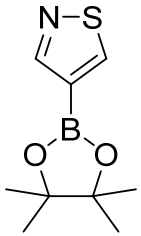
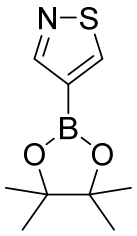
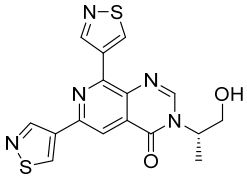
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	1.4 Hz), 4.19-4.17 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J = 8.3, 1.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.4	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.92-8.87 (1H, m), 9.59-9.58 (1H, m), 9.66 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 10.20 (1H, d, J = 1.3 Hz).	
55				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(isotiazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-	(CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 1.62-1.57 (3H, m), 3.92-	433.9; 98%

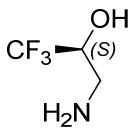
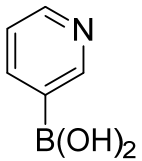
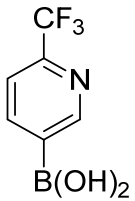
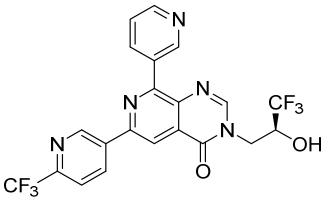
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	3.86 (1H, m), 4.03-3.96 (1H, m), 5.08-5.02 (1H, m), 8.02-7.99 (1H, m), 8.59-	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.59 (1H, m), 8.70-8.70 (1H, m), 8.92-8.88 (1H, m), 9.59-9.58 (1H, m), 9.68-	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					9.68 (1H, m), 10.21-10.20 (1H, m).	
56[a]				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-di(isotiazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 1.57 (3H, d, J = 7.1 Hz),	371.9; 98%

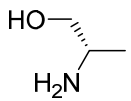
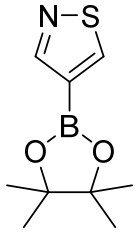
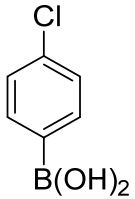
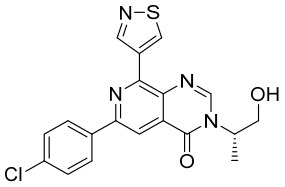
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					3.86 (1H, dd, J = 11.9, 4.3 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 11.8, 6.9 Hz), 5.03-4.98	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, m), 8.45 (1H, s), 8.50-8.49 (1H, m), 9.27 (1H, s), 9.60 (1H, s), 9.63	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 10.14 (1H, s).	
57				 (*S*)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 4.08-3.99 (1H, m), 4.49-4.44	481.9; 99%

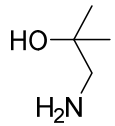
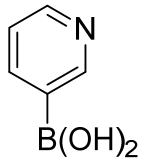
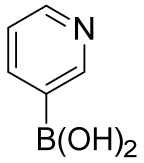
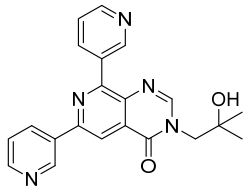
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, m), 4.69-4.63 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 8.04-8.00 (1H, m), 8.44-8.42	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, m), 8.69-8.66 (1H, m), 8.77-8.72 (1H, m), 8.82-8.80 (1H, m), 8.91-8.87	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, m), 9.45-9.43 (1H, m), 9.60-9.58 (1H, m).	
58					(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.57 (3H,	398.9; 99%

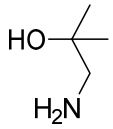
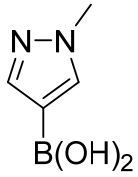
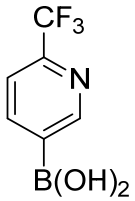
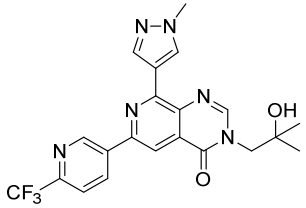
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				(*S*)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(isotiazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	d, J = 7.1 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 11.9, 4.3 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 11.9, 6.9	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 5.02-4.97 (1H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.47	

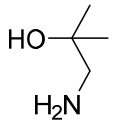
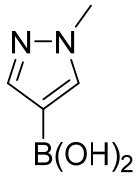
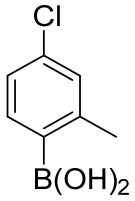
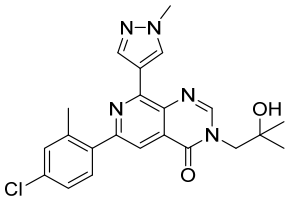
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(2H, d, J = 14.6 Hz), 9.59 (1H, s), 10.11 (1H, s).	
59[b]					(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.27 (6H,	374.0; 99%

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,8-di(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	s), 4.11 (2H, s), 7.58 (2H, t, J = 6.3 Hz), 8.35 (1H, s), 8.61 (4H, d, J = 8.1	

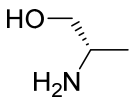
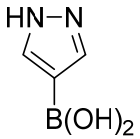
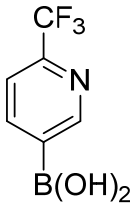
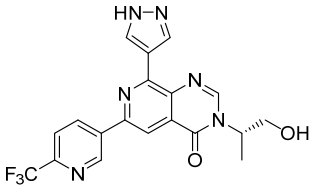
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 8.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.34 (1H, s), 9.38 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
60				 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.27 (6H, s), 4.00 (3H, s), 4.12 (2H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.3	444.9; 99%

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 8.41 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.81-8.79 (2H, m), 9.50 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s).	
61				 6-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.26 (6H, s), 2.45 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.12 (2H,	423.9; 99

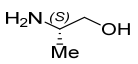
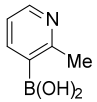
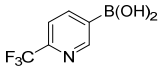
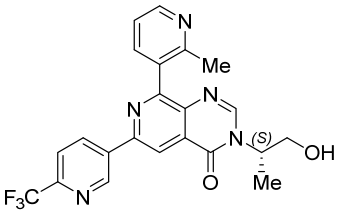
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 7.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.36 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.94 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 8.40 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.72 (1H, s).	
62					(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.44 (3H,	417.1; >98

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				(*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	d, *J* = 7.0 Hz), 3.70-3.65 (1H, m), 3.82-3.77 (1H, m), 4.89 (1H, d, *J* = 7.7 Hz),	

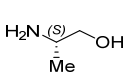
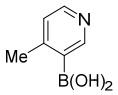
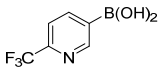
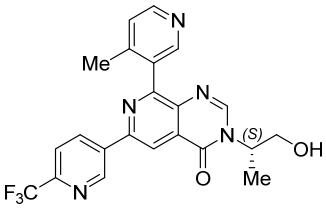
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					5.09 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.49 (1H, s), 8.59 (1H, s),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.60 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.93 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.64 (1H, s), 13.22	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s).	
63				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(2-metilpiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(300 MHz, DMSO-d_6): δ_H 9.58 (1 H, d, *J* 1.8), 8.90 - 8.84 (2 H, m), 8.76 (1 H,	442.1; 99.6

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					dd, *J* 5.5, 1.7), 8.52 (1 H, s), 8.23 (1 H, d, *J* 6.7), 8.05 (1 H, d, *J* 8.3), 7.69 (1 H,	

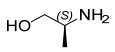
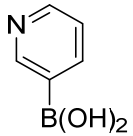
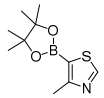
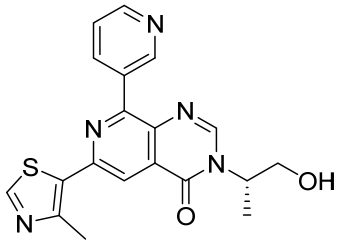
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					dd, *J* 8.2, 5.2), 4.95 – 4.85 (1 H, m), 3.79 (1 H, dd, *J* 11.6, 7.3), 3.68 (1 H, dd, *J* 11.4,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					4.6), 2.51 (3 H, s), 1.43 (3 H, d, *J* 7.0).	
64				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(4-metilpiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-	(300 MHz, DMSO-d_6): δ_H 9.57 (1 H, s), 8.86	442.9 98.3

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(1 H, d, *J* 7.7), 8.80 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 8.54 (1 H, d, *J* 4.9), 8.50 (1 H, s),	

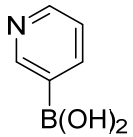
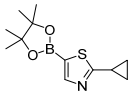
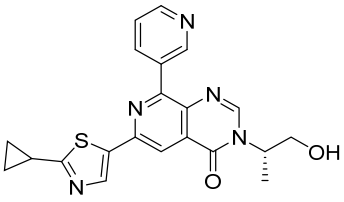
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.04 (1 H, d, *J* 8.3), 7.42 (1 H, d, *J* 4.9), 5.07 (1 H, t, *J* 5.3), 4.90 (1 H, dd, *J* 12.0,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					6.6), 3.84 – 3.74 (1 H, m), 3.72 – 3.63 (1 H, m), 2.24 (3 H, s), 1.42 (3 H, d, *J* 7.0).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
65					(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.32 (2H, s), 3.67-3.64 (1H, m), 3.81-	380.0; >99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					3.77 (1H, m), 4.89-4.84 (1H, m), 5.08 (1H, s), 7.57 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz),	

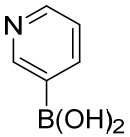
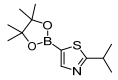
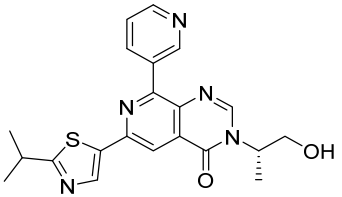
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.22 (1H, s), 8.47 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.55 (1H, s), 8.67 (1H, d, *J* = 4.7 Hz),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					9.07 (1H, s), 9.26 (1H, s).	
66					(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.04-1.01 (2H, m), 1.18-1.13	406.1; 98

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(2H, m), 1.41 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.45-2.40 (1H, m), 3.68-3.63 (1H, m), 3.81-	

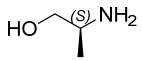
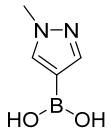
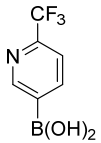
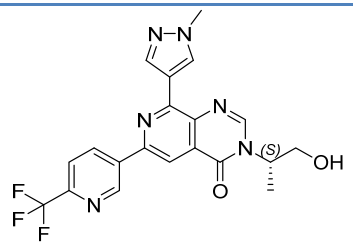
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					3.75 (1H, m), 4.89-4.84 (1H, m), 5.06 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.9,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					4.8 Hz), 8.48-8.43 (4H, m), 8.66-8.65 (1H, m), 9.25 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
67					(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.35 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.69-3.63	408.1; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, m), 3.81-3.75 (1H, m), 4.89-4.84 (1H, m), 5.05 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 7.56	

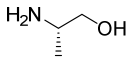
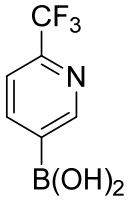
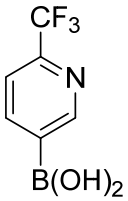
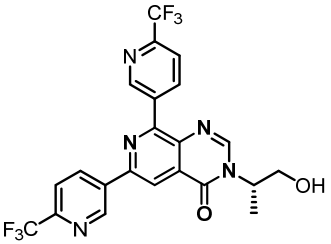
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz), 8.46 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.50 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.55	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 8.67-8.66 (1H, m), 9.25 (1H, d, *J* = 2.1 Hz).	
68					(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.47 (3H,	431.1; 98

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					d, *J* = 7.0 Hz), 3.74-3.68 (1H, m), 3.87-3.78 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.96-4.85	

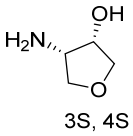
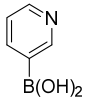
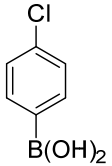
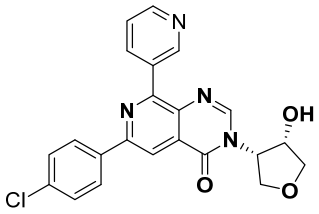
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, m), 5.18-5.08 (1H, m), 8.03 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.50 (1H, s), 8.55 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 8.61 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.94 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 9.66 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
69[a]				 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6,8-bis(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.85-3.67 (2H, m), 4.96-4.90 (1H, m),	496.1; 99

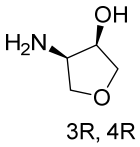
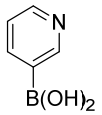
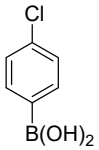
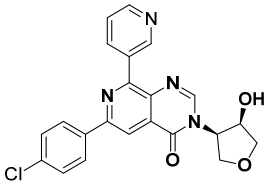
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					5.10 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 8.10 (2H, dd, *J* = 16.8, 8.3 Hz), 8.64 (1H, s), 8.83	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 8.96-8.85 (2H, m), 9.55 (1H, s), 9.66 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
70[c]	 3S, 4S			 6-(4-clorofenil)-3-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona. Enantiómero 1	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.77 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.02-3.92 (2H, m), 4.20-4.16 (1H, m),	421.1; 99%

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					4.50 (1H, s), 5.38 (1H, c, *J* = 6.7 Hz), 5.47 (1H, d, *J* = 3.8 Hz), 7.58 (3H, t, *J* =	

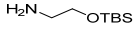
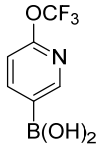
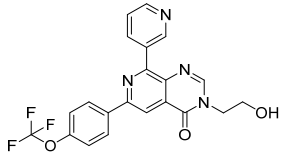
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.5 Hz), 8.30 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.34 (1H, s), 8.54 (2H, m), 8.68 (1H, d, *J* =	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					4.8 Hz), 9.33 (1H, s).	
71^c	 3R, 4R			 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona Enantiómero 2	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 3.95 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.04-4.00 (1H,	421.1; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					m), 4.10 (1H, t, *J* = 8.7 Hz), 4.22 (1H, dd, *J* = 10.2, 5.1 Hz), 4.67 (1H, m),	

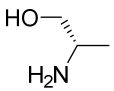
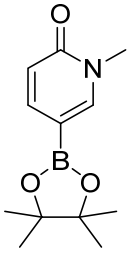
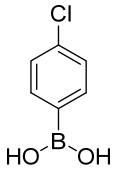
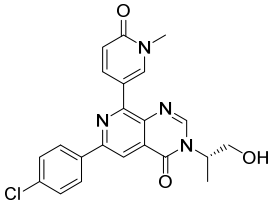
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					5.58 (1H, c, *J* = 6.2 Hz), 7.50 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 8.19	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.39 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.61 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 8.69	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, d, *J* = 8.0 Hz), 9.38 (1H, s).	
72				 3-(2-hidroxietil)-8-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.71-3.70 (2H, m), 4.10	429.1; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(2H, t, *J* = 5.1 Hz), 4.99 (1H, t, *J* = 4.7 Hz), 7.52 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.58 (1H,	

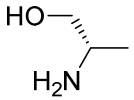
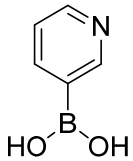
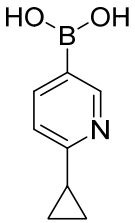
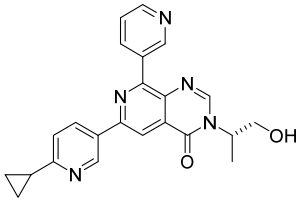
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz), 8.41 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.43 (1H, s), 8.55-8.52 (2H, m),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.68 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 9.32 (1H, s).	
73				 (*S*)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.43 (3H, d, *J* = 7.0 Hz),	423.1; 95

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	3.59 (3H, s), 3.70-3.65 (1H, m), 3.82-3.77 (1H, m), 4.92-4.87 (1H, m), 5.08	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, t, *J* = 5.5 Hz), 6.56 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 7.60-7.57 (2H, m), 8.31-8.29 (2H,	

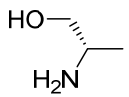
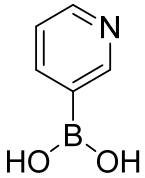
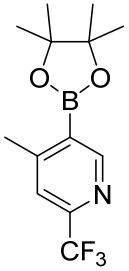
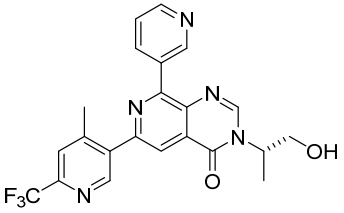
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					m), 8.40 (1H, s), 8.47 (1H, dd, *J* = 9.6, 2.6 Hz), 8.57 (1H, s), 9.01 (1H, d, *J* =	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					2.6 Hz).	
74				 (*S*)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.03-1.01 (4H, m), 1.44 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.20	400.0; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 3.71-3.67 (1H, m), 3.82-3.77 (1H, m), 4.90 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 5.08	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, t, *J* = 5.6 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz), 8.48	

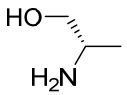
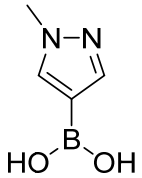
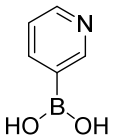
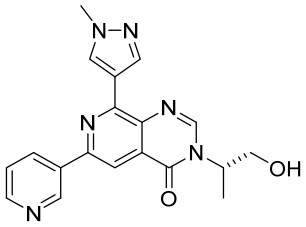
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz), 8.55 (3H, t, *J* = 5.3 Hz), 8.69 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					9.26 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 9.35 (1H, d, *J* = 2.2 Hz).	
75					(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.44 (3H, d, *J* =	441.9; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				(*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	7.0 Hz), 2.59 (3H, s), 3.71-3.67 (1H, m), 3.85-3.79 (1H, m), 4.93-4.87 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					m), 5.08 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.33	

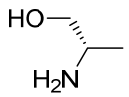
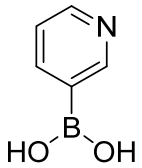
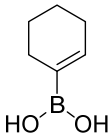
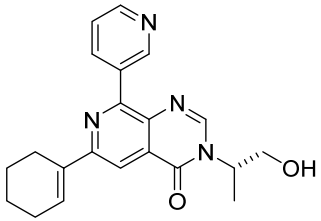
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 8.50-8.47 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.68 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz), 8.94	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 9.29 (1H, d, *J* = 2.1 Hz).	
76				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.45 (3H, d, *J* = 7.0 Hz),	363.0; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	3.71-3.66 (1H, m), 3.85-3.79 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.92-4.87 (1H, m), 5.10	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, t, *J* = 5.6 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz), 8.37 (1H, s), 8.53 (1H, s),	

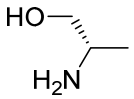
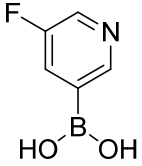
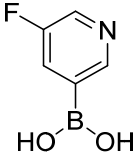
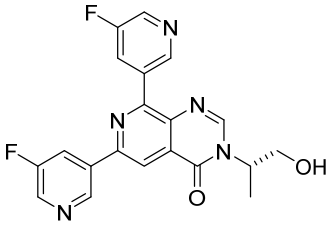
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.57 (1H, s), 8.67-8.63 (2H, m), 8.83 (1H, s), 9.46 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
77				 (*S*)-6-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	($CHCl_3$-*d*, 300 MHz): δ 1.58 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.76-1.70 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m),	363.0; 95

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					2.37-2.31 (2H, m), 2.63-2.59 (2H, m), 3.98 (2H, d, *J* = 4.8 Hz), 5.08-5.00 (1H,	

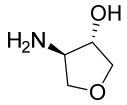
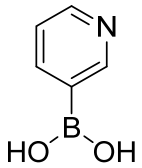
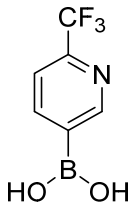
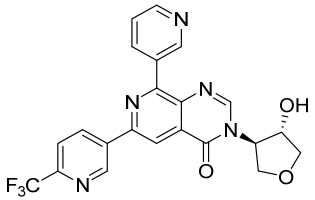
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					m), 7.09-7.06 (1H, m), 7.40 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.22 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 8.47 (1H, dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 8.64 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 9.37 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
78[a]				 (*S*)-6,8-bis(5-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.46-1.42 (3H, m), 3.74-3.68 (1H, m), 3.82-3.77 (1H,	395.9; 98

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					m), 4.93-4.91 (1H, m), 5.11-5.07 (1H, m), 8.61-8.55 (1H, m), 8.66-8.61 (2H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					m), 8.70-8.69 (1H, m), 8.74-8.73 (2H, m), 9.33-9.32 (1H, m), 9.38 (1H, d, *J* =	

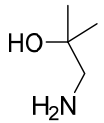
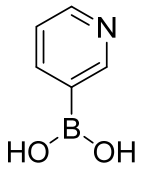
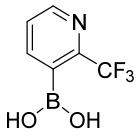
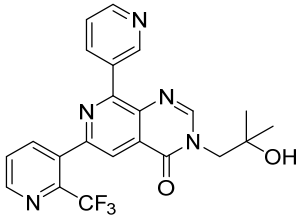
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					1.8 Hz).	
79				 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.64 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz), 4.08 (1H, dd, *J* = 10.1,	466.1; 98

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					4.0 Hz), 4.23-4.14 (2H, m), 4.60 (1H, dd, *J* = 5.3, 2.9 Hz), 5.01-4.98 (1H, m),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					5.71 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 7.60 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 8.4 Hz),	

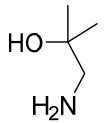
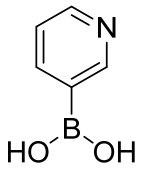
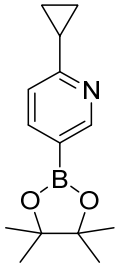
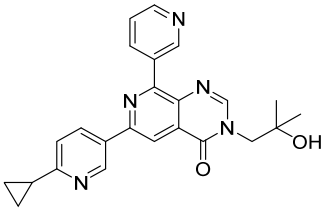
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.43 (1H, s), 8.58 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.9 Hz), 8.71 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz), 8.79	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 8.95 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 9.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 9.65 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
80				 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.16 (6H, s), 4.05 (2H, s), 4.88 (1H, s), 7.57 (1H, dd, *J* = 7.9,	441.9; 98

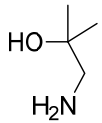
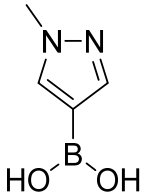
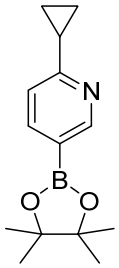
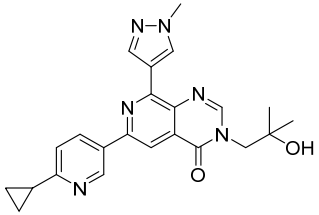
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					4.8 Hz), 7.88 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz), 8.32-8.27 (2H, m), 8.49-8.45 (2H, m),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.68 (1H, d, *J* = 4.7 Hz), 8.87 (1H, d, *J* = 4.7 Hz), 9.28 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
81				 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.03-1.00 (4H, m), 1.16 (6H, s), 2.20 (1H, s), 4.04 (2H,	414.0; 98

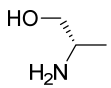
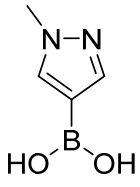
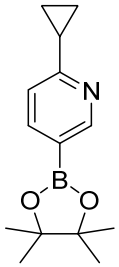
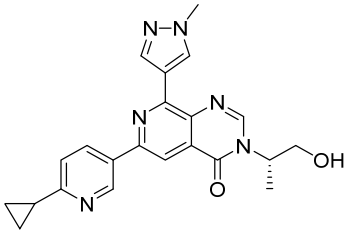
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 4.87 (1H, s), 7.45 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz), 8.38	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 8.48 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.56-8.54 (2H, m), 8.69 (1H, d, *J* = 4.8 Hz),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					9.26 (1H, s), 9.34 (1H, s).	
82				 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-	(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.01 (4H, d, *J* = 6.6 Hz),	417.0; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	1.15 (6H, s), 2.20 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.89 (1H, s), 7.44	

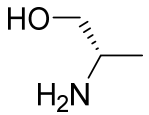
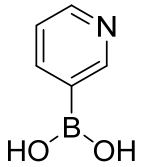
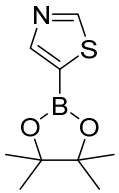
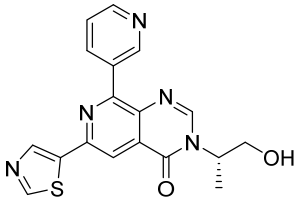
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.29 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.49-8.46 (2H, m), 8.83 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 9.28 (1H, s).	
83				 (S)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.02 (4H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.45 (3H, d, *J* = 7.0	403.2; 99

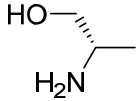
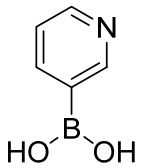
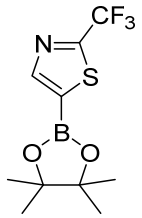
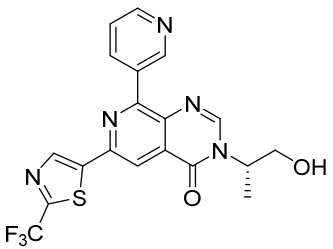
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 2.21 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.71-3.66 (1H, m), 3.82 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 3.97	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(3H, s), 4.90 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 5.09 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 8.3	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 8.29 (1H, s), 8.53-8.46 (3H, m), 8.82 (1H, s), 9.28 (1H, s).	

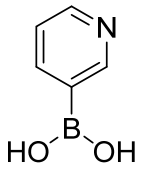
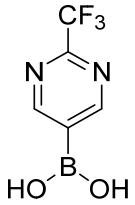
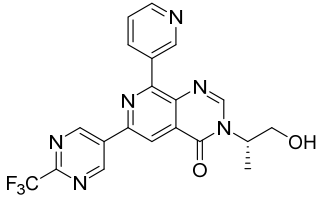
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
84				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.44 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.75 (2H, d, *J* = 33.2 Hz), 4.90 (1H, s),	365.9; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					5.08 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.60-8.48 (3H, m), 8.70 (1H, s), 8.85 (1H, s),	

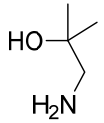
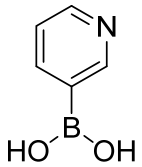
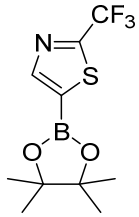
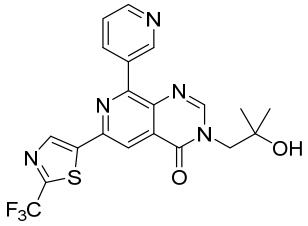
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					9.21 (1H, s), 9.29 (1H, s).	
85				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-	(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.44 (3H, d, *J* = 7.0 Hz),	433.9; 98

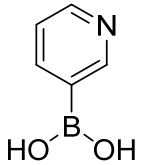
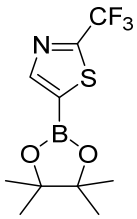
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	3.75 (2H, d, *J* = 32.7 Hz), 4.91 (1H, sa), 5.08 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					d, *J* = 8.1 Hz), 8.60 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.30	

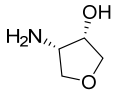
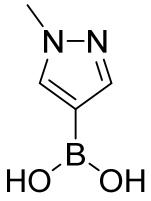
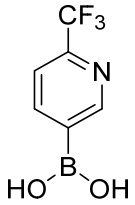
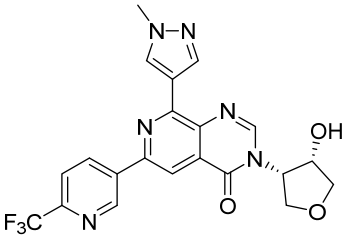
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s).	
86				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.46 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.76 (2H, d, *J* = 45.5	429.1; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 5.01 (2H, d, *J* = 72.5 Hz), 7.62 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 8.71-8.62 (3H, m), 8.89	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 9.42 (1H, s), 9.91 (2H, s).	
87					(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.16 (6H, s),	448.1; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	4.05 (2H, s), 4.88 (1H, s), 7.60 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz), 8.42 (1H, s), 8.50	

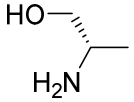
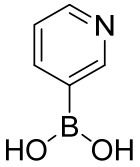
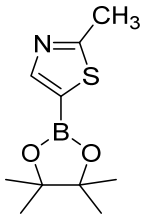
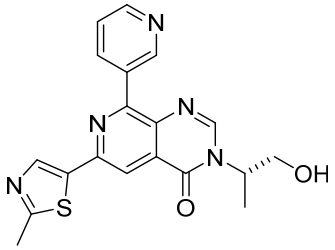
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.71 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 8.81 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.29	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s).	
88				 3-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.80 (1H, dd, *J* = 9.7, 2.2 Hz), 3.96-3.93 (4H,	459.1; 98

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					m), 4.02 (1H, dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz), 4.22 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz), 4.54-4.51 (1H,	

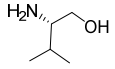
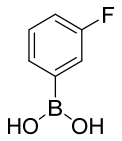
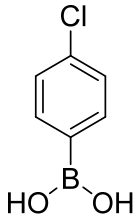
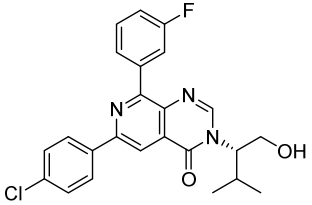
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					m), 5.43 (1H, c, *J* = 6.5 Hz), 5.51 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 8.3 Hz),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.41 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.95 (1H, dd, *J* = 8.3,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					2.1 Hz), 9.66 (1H, s).	
89				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metiltiazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.43 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.71 (3H, s),	379.9; 95

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					3.69-3.64 (1H, m), 3.80 (1H, dt, *J* = 11.7, 6.1 Hz), 4.91-4.86 (1H, m), 5.07	

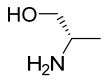
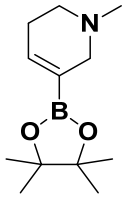
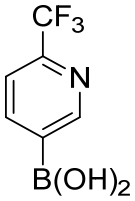
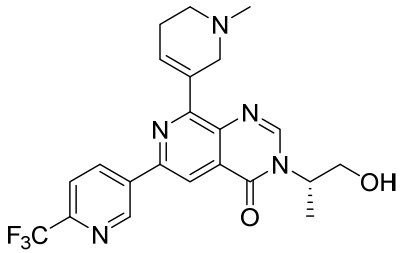
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, t, *J* = 5.7 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz), 8.55-8.47 (4H, m), 8.69 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					d, *J* = 4.8 Hz), 9.28 (1H, s).	
90[d]				 (S)-6-(4-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(400 MHz, DMSO-d6): δ_H ppm 8.40-8.61 (m,	438.2; 99.9

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					2H), 8.19-8.35 (m, 2H), 7.97-8.14 (m, 2H), 7.53-7.67 (m, 3H), 7.33-7.38 (m,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					1H), 5.02 (s, 1H), 4.18-4.70 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 1H), 3.79 (d, J=11.8, 3.5	

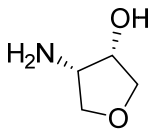
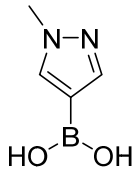
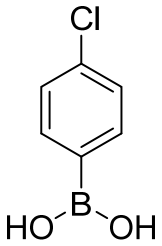
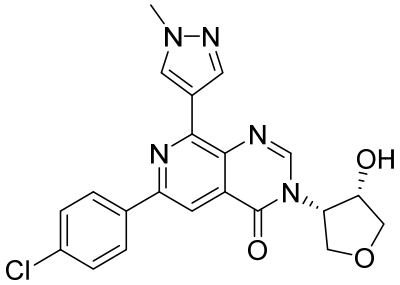
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz, 1H), 2.20-2.42 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.79 (d, J=6.7 Hz, 3H);	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
91				 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.54 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 2.51 (3H, s), 2.57 (2H, s),	446.2; 95%

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					2.73 (2H, t, *J* = 5.8 Hz), 3.72 (2H, s), 3.84 (1H, dd, *J* = 11.3, 4.0 Hz), 3.96	

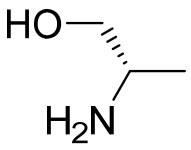
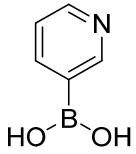
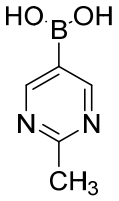
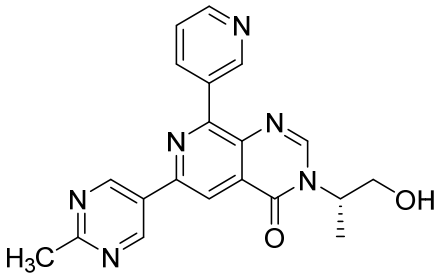
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, dd, *J* = 11.9, 6.9 Hz), 4.97 (2H, sa), 7.34 (1H, s), 7.96 (1H, d, *J* = 8.3	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					Hz), 8.43 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.77 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.48 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
92				 6-(4-clorofenil)-3-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 3.79 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 4.02-3.92 (5H, m), 4.20 (1H, dd, *J*	424.1; 99

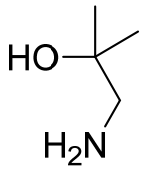
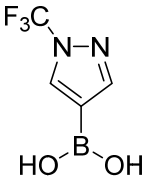
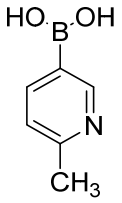
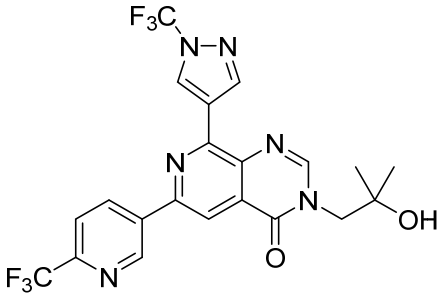
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					= 9.9, 5.6 Hz), 4.52 (1H, s), 5.41 (1H, c, *J* = 6.5 Hz), 5.50 (1H, d, *J* = 4.2 Hz),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					7.59 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.35-8.30 (4H, m), 8.50 (1H, s), 8.84 (1H, s).	

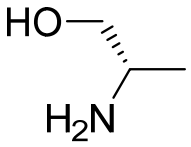
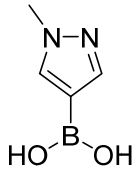
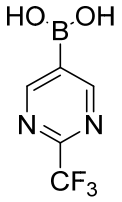
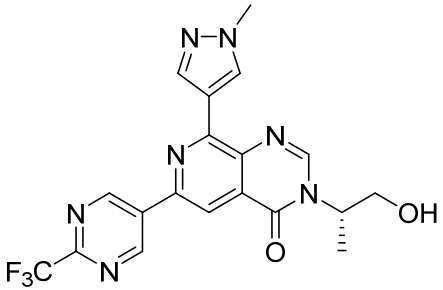
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
93				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metilpirimidin-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.44 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.72 (3H, s), 3.71-3.65 (1H, m),	375.1; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					3.84-3.78 (1H, m), 4.93-4.88 (1H, m), 5.09 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 7.60 (1H, d, *J* =	

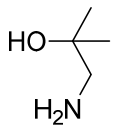
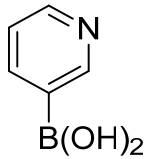
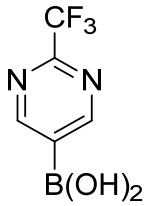
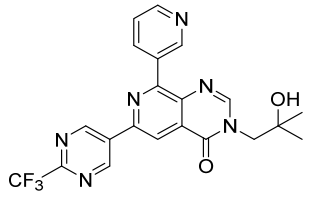
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					6.8 Hz), 8.58-8.55 (2H, m), 8.70-8.69 (2H, m), 9.36 (1H, s), 9.53 (2H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
94				 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.16 (6H, s), 4.06 (2H, s), 4.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, *J* =	499.1; 96.6

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.3 Hz), 8.52 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.03 (2H, s), 9.48 (1H, s), 9.75	

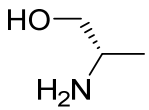
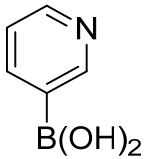
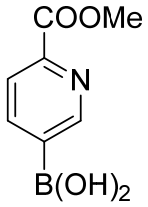
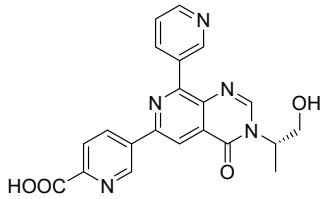
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s).	
95				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.46 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.71-3.66 (1H, m), 3.85-	432.1; 95.7

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					3.79 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.93-4.88 (1H, m), 5.12 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 8.60	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 8.62 (2H, s), 8.90 (1H, s), 9.92 (2H, s).	
96					(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H	443.1; 99%

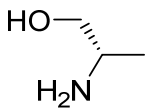
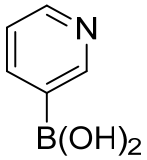
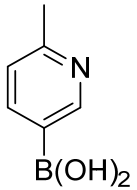
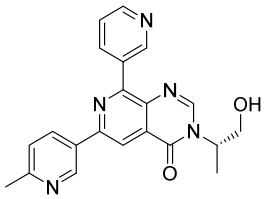
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
				3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	1.27 (6H, s), 4.16 (2H, s), 7.63 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 8.43 (1H, s), 8.65	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					(1H, s), 8.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.84 (1H, s), 9.43 (1H, s), 9.77 (2H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
97				 ácido (*S*)-5-(3-(1-hidroxipropan-2-il)-4-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-6-il)picolínico	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.59-1.57 (3H, m), 3.89-3.85 (1H, m), 3.98 (1H, dd, J	404.1; 95%

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					= 11.8, 6.8 Hz), 5.07-5.00 (1H, m), 8.34-8.30 (1H, m), 8.51-8.48 (1H, m),	

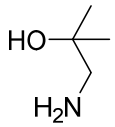
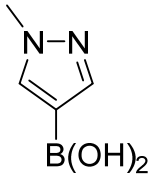
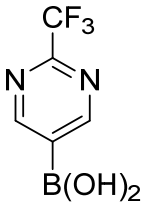
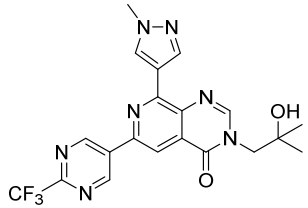
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					8.60 (1H, s), 8.99-8.96 (2H, m), 9.17-9.12 (1H, m), 9.66-9.63 (1H, m), 9.74-	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					9.71 (1H, m), 10.01 (1H, d, J = 2.6 Hz).	
98				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(6-metilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.55 (3H, d, J =	374.1; 99%

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					7.1 Hz), 2.62 (3H, s), 3.85 (1H, dd, J = 11.9, 4.2 Hz), 3.97 (1H, dd, J =	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					11.9, 7.0 Hz), 5.00 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, s), 8.45 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 8.61-8.52 (3H, m), 8.70 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.40 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
99				 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.26 (6H, s), 3.98 (3H, s), 4.09 (2H, s), 8.39 (1H,	446.1; 99%

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z); Pureza (%)
					s), 8.44 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.66 (2H, s).	

** Los Compuestos **41** y **42** se obtuvieron a través de purificación SFC de la mezcla racémica (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 um); fase móvil: [0.1 % de NH_3H_2O EtTOH]; % de B: 40 %-40 %, 7 min).

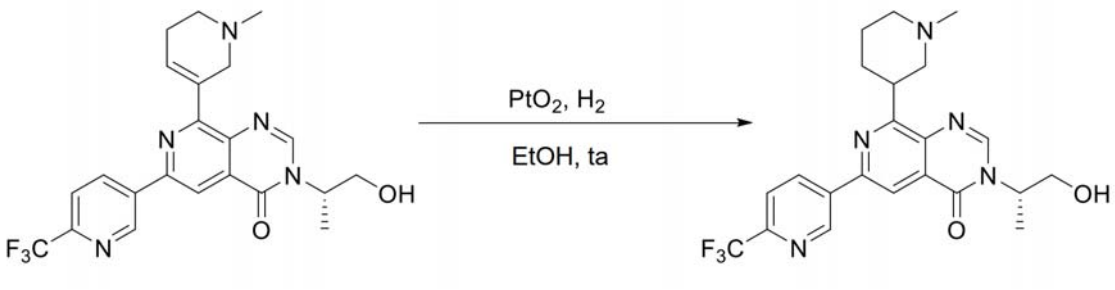
a) El compuesto se sintetizó a partir del Intermedio **B2** en una etapa de acoplamiento con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isotiazol

b) El compuesto se sintetizó a partir del Intermedio **B1** en una etapa de acoplamiento con ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico.

c) Los compuestos **70** y **71** se obtuvieron a través de purificación SFC de la mezcla racémica 29.

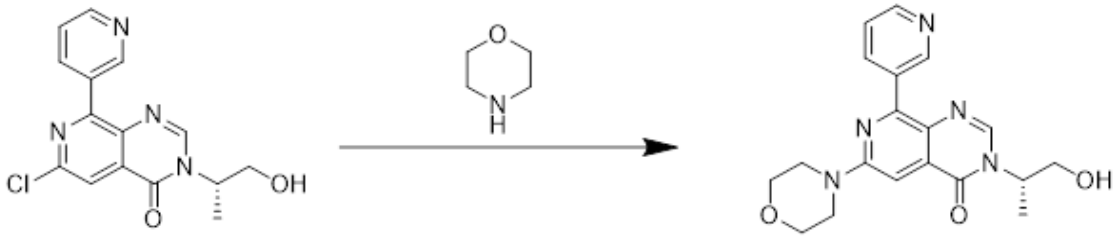
d) La reacción se realizó usando 2/1 de THF/agua como disolvente y K_2CO_3 como base.

Preparación de 3-((S)-1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metilpiperidin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona



[00132] A una solución de (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona (60 mg, 0.135 mmol) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de N_2 se le añadió PtO_2 (15 mg, 0.088 mmol). El matraz se desgasificó y se sometió a gas H_2 en globo. Después de una noche, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó bien con metanol, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con ácido fórmico al 0.1 % en H_2O y acetonitrilo, para dar el producto deseado en forma de una mezcla diastereomérica (4 mg, 7 %). ^{1}H RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.29 (1H, s), 1.54 (4H, d, *J* = 7.1 Hz), 1.94 (2H, s), 2.13 (1H, s), 2.50 (3H, s), 3.13 (2H, s), 3.85 (1H, s), 3.95 (2H, s), 4.28 (1H, s), 4.62 (2H, s), 4.99 (2H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.47 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.80 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 9.51 (1H, s). MS (m/z): 448.2 $[M+H]^+$; >90% pureza.

Preparación de (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-morfolino-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (43)

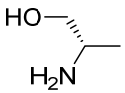
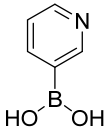
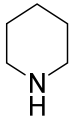
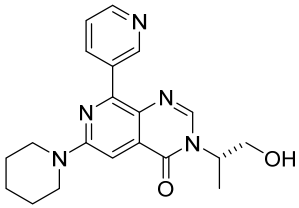


11 43

[00133] A (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (**11**, 0.060 g, 0.19 mmol), carbonato de potasio (0.011 g, 0.76 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió dimetilformamida (2.0 ml) seguido de morfolina (0.038 g, 0.38 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 °C. Después de 24 horas se añadió otra porción de morfolina (38.1 mg, 0.38 mmol) y la agitación se continuó durante 24 horas más a 120 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice con metanol/diclorometano proporcionó el compuesto del título (0.026 g, 0.071 mmol, 37 % de rendimiento). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.38 (3H, d, J = 7.04 Hz), 3.58-3.65 (5H, m), 3.76 (5H, t, J = 4.80 Hz), 4.82-4.87 (1H, m), 7.30 (1H, s); 5.03 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 7.96; 4.81 Hz), 8.23 (1H, s), 8.46 (1H, dt, J = 7.97; 1.97 Hz), 8.63 (1H, dd, J = 4.79; 1.75 Hz), 9.26 (1H, d, J = 2.11 Hz); MS (m/z): 368.2 [M+H]+; 93.6% pureza.

[00134] Los compuestos enumerados en la **Tabla 6** a continuación se prepararon de acuerdo con los métodos similares a **43** inmediatamente anterior:

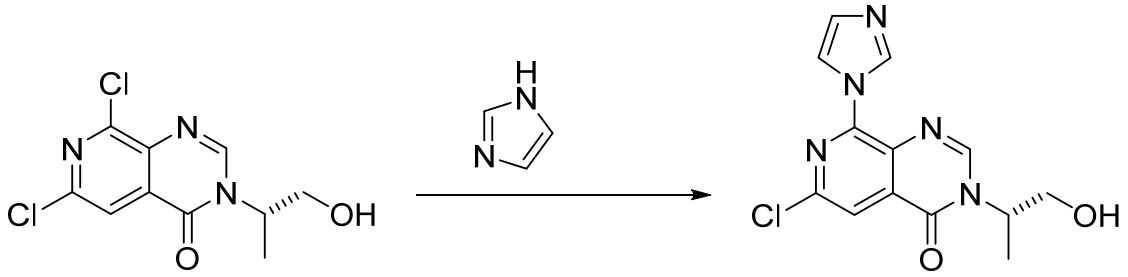
Tabla 6

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
100				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(piperidin-1-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.37 (3H, dd, *J* = 6.8, 3.1 Hz), 1.67-1.59 (6H, m), 3.74-3.62 (6H, m), 4.85-4.82 (1H, m), 5.04-5.00 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.53-7.49 (1H, m), 8.17	366.0; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					(1H, s), 8.43 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.9 Hz), 8.62 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz), 9.24 (1H, d, *J* = 2.1 Hz).	

Preparación de (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(4-(trifluorometoxi)-fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (44):

Etapa 1. Preparación de (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (C23):

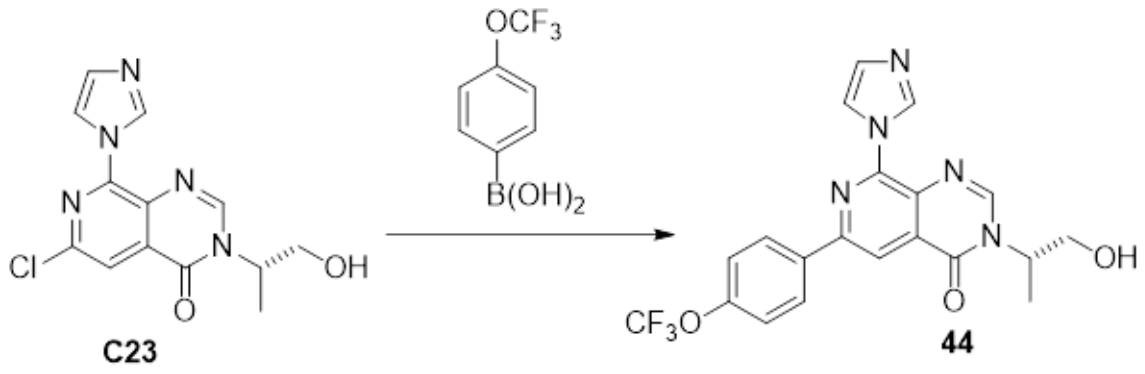


B1 **C23**

[00135] En un tubo Schlenk resellable, un tubo de ensayo con tapón de rosca, se añadieron CuI (4 mg, 0.02 mmol), imidazol (25 mg, 0.37 mmol), carbonato de cesio (250 mg, 0.77 mmol) y una barra de agitación. El tubo se desgasificó antes de la adición de (S)-6,8-dicloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (100 mg, 0.37 mmol), 1,10-fenantrolina (7 mg, 0.04 mmol) y dioxano anhidro (2 ml) en una corriente de argón. El tubo de reacción se desgasificó y se llenó de nuevo con argón antes de la agitación a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se diluyó con acetato de etilo (2-3 ml), se filtró a través de un lecho de Celite y se eluyó con más cantidad de acetato de etilo (10-20 ml). El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar el compuesto del título (**C23**, 20 mg, 0.06 mmol, 18 % de rendimiento). ^{1}H RMN ($CHCl_3$-d_3 con 10% CH_3OH-d_4, 400 MHz): δH 1.46 (3H, dd, J = 16.4, 7.1 Hz), 3.81 (2H, s), 4.94 (1H, s), 5.24 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.31

(1H, s); MS (m/z): 306.1 [M+H]+. No se observaron protones de imidazol posiblemente debido a la formación de complejos con cobre.

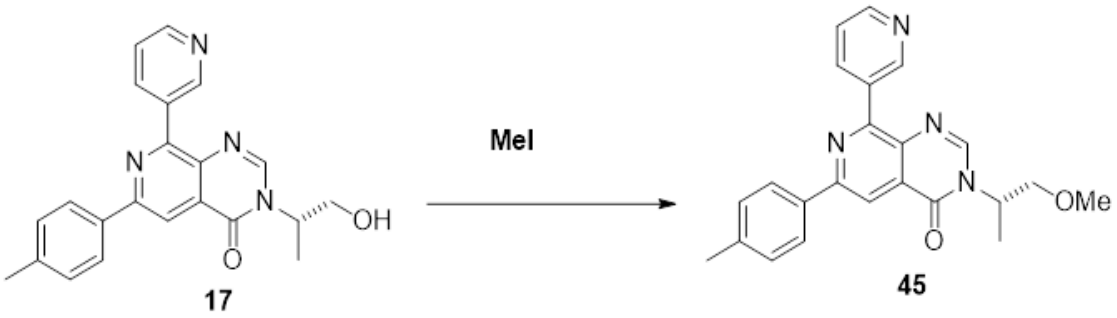
Etapa 2. Preparación de (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (44):



[00136] Se disolvieron (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (**C23**, 30 mg, 0.1 mmol) y ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico (30 mg, 0.15 mmol) en 1 ml de tolueno-EtOH (2:1) y se añadió carbonato de sodio (42 mg, 0.4 mmol). La suspensión se desgasificó y se llenó de nuevo con argón (3 ciclos). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (12 mg, 0.01 mmol) y la suspensión se desgasificó y se llenó de nuevo con argón (3 ciclos). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) seguido de una columna C18 para proporcionar una sal TFA de (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, que se lavó con Na2CO3 sat. para proporcionar la base libre del

compuesto del título **44** (11 mg, 0.026 mmol, 26 % de rendimiento). ^{1}H RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 1.56 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 11.9, 4.3 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 11.9, 6.9 Hz), 5.02-4.97 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.36 (1H, s), 8.50 (2H, s), 9.14 (1H, s); MS (m/z): 432.2$[M+H]^+$; pureza 98%.

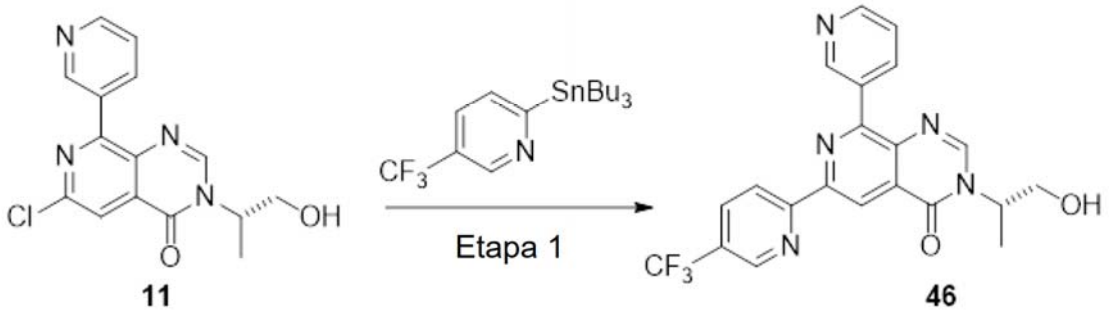
Preparación de (S)-3-(1-metoxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (45)



[00137] Se disolvió (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (**17**, 20 mg, 0.05 mmol) en THF anhidro y la solución resultante se enfrió con un baño de hielo-agua. A continuación, se añadió t-BuOK (6 mg, 0.05 mmol) seguido de CH_3I (8 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de metanol y se diluyó con EtOAc. Esta solución se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó por HPLC, proporcionando una sal TFA de (S)-3-(1-metoxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, que se lavó con Na_2CO_3 acuoso sat. para proporcionar una base libre del compuesto del título **45**. (2 mg, 0.005 mmol, 10 % de rendimiento). ^{1}H RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 1.55 (3H, d, J =

7.1 Hz), 2.41 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J = 10.5, 4.2 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 10.4, 7.2 Hz), 5.14 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.39 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.39 (1H, s); MS (m/z): 387.1 [M+H]+; pureza 97%.

Preparación de (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (46)

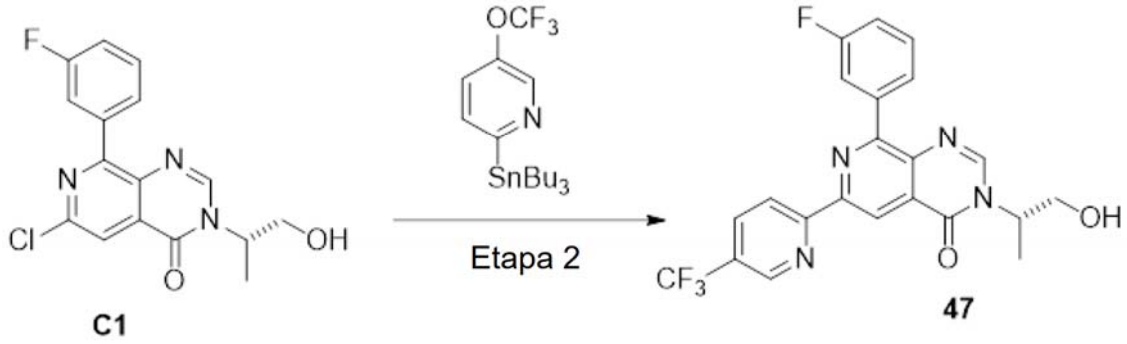


11 **46**

[00138] Se disolvió (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (**11**, 50 mg, 0.15 mmol) en tolueno. La solución se desgasificó antes de la adición de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (13 mg, 0.016 mmol), LiCl (26 mg, 4 equiv.), CuI (6 mg, 0.032 mmol) y 2-(tributilestannil)-5-(trifluorometil)piridina (83 mg, 0.19 mmol). La solución se desgasificó de nuevo y se agitó a 80 °C durante una noche. El control por LCMS de la mezcla de reacción mostró una conversión incompleta en el producto esperado, por lo tanto, se añadieron 30 mg de CuI y la reacción se dejó proceder durante 6 horas más a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Esta solución se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Los disolventes se

eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) seguida de una cromatografía en columna C18 para proporcionar una sal TFA de (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, que se lavó con Na_2CO_3 acuoso sat. para proporcionar la base libre del compuesto del título (8 mg, 0.019 mmol, 12 % de rendimiento) ^{1}H RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ 1.56 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.9, 4.3 Hz), 3.96 (1H, dd, J = 11.9, 6.9 Hz), 5.01-4.96 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.46 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.74-8.70 (2H, m), 8.99 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.41 (1H, s); MS (m/z):428.1 [M+H]+; pureza 99%.

Preparación de (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (47):

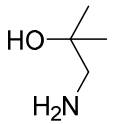
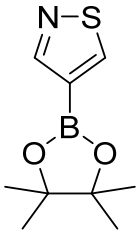
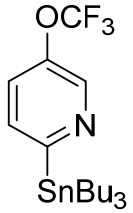
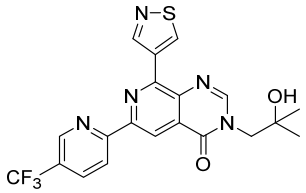


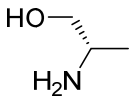
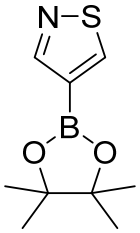
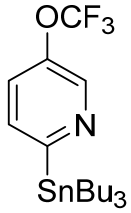
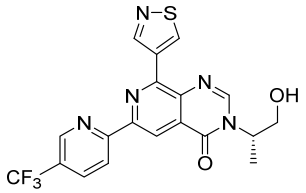
[00139] Se disolvió (S)-6-cloro-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (**C1**, 50 mg, 0.15 mmol) en tolueno y se desgasificó antes de la adición de Pd(dppf)Cl_2▪CH_2Cl_2 (24 mg, 0.18 mg), LiCl (26 mg, 0.6 mmol), CuI (29 mg, 0.15 mmol) y 2-(tributilestannil)-5-(trifluorometil)piridina (79 mg, 0.18 mmol). La solución se

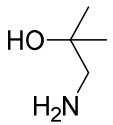
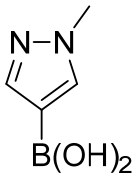
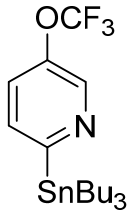
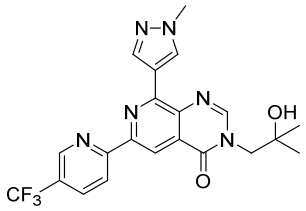
desgasificó de nuevo y se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) seguida de una columna C18 para proporcionar una sal TFA de (S)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, que se lavó con Na_2CO_3 sat. para proporcionar la base libre del compuesto del título (19 mg, 0.04 mmol, 25 % de rendimiento). ^{1}H RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δH 1.56 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.9, 4.3 Hz), 3.96 (1H, dd, J = 11.9, 6.9 Hz), 5.01-4.96 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.46 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.74-8.70 (2H, m), 8.99 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.41 (1H, s).; MS (m/z):445.1 [M+H]+; pureza 99%.

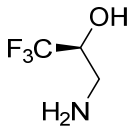
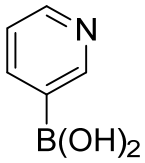
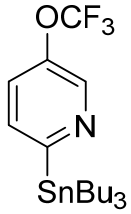
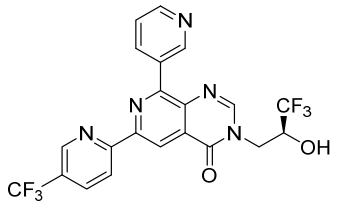
[00140] Se enumeran compuestos preparados de manera similar a **47** en la **Tabla 7**, a continuación:

Tabla 7

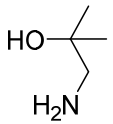
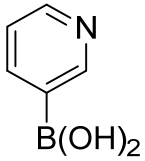
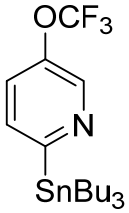
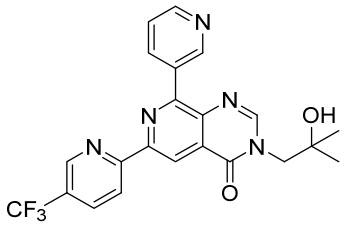
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
101				 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(isotiazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 1.29 (6H, s), 4.12 (2H, s), 8.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.43 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.99 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.58 (1H, s),	447.9; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					10.12 (1H, s).	
102				 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(isotiazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 1.60 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.91 (1H, d, J = 4.3 Hz), 3.98 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.03 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.79	433.9; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					(1H, d, J = 8.3 Hz), 9.02 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.65 (1H, s), 10.18 (1H, s).	
103				 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-	(CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 1.29 (6H, s), 4.02 (3H, s), 4.13 (2H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.5	444.9; 99

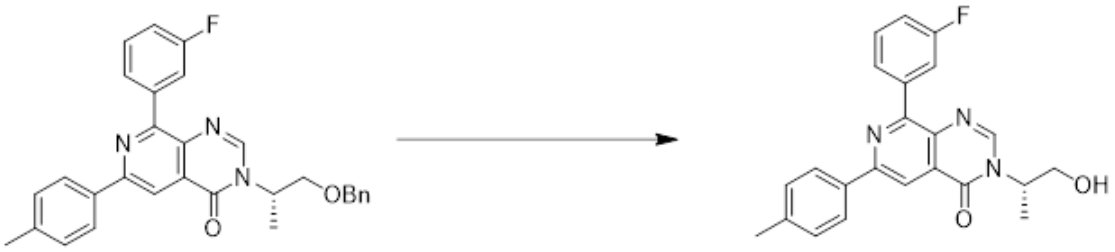
Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	Hz), 8.41 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.80 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.98 (1H, s).	
104					(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 4.01 (1H, t, J = 11.7 Hz), 4.47	481.9; 97

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				(*S*)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(1H, s a), 4.65 (1H, d, J = 13.9 Hz), 7.64 (1H, t, J = 6.5 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.41 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.77 (2H, t, J = 7.8 Hz), 9.04 (1H, s),	

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					9.22 (1H, s), 9.43 (1H, s).	
105				 (3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.29 (6H, s), 4.13 (2H, s), 4.61 (1H, s), 7.58 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.39 (1H, s), 8.69 (3H, m),	441.9; 99

Compuesto N.°	Reactante 1 (Etapa 1)	Reactante 2 (Etapa 3)	Reactante 3 (Etapa 4)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					9.00 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.38 (1H, s).	

Preparación de 8-(3-fluorofenil)-3-[(1S)-2-hidroxi-1-metil-etil]-6-(p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (48)



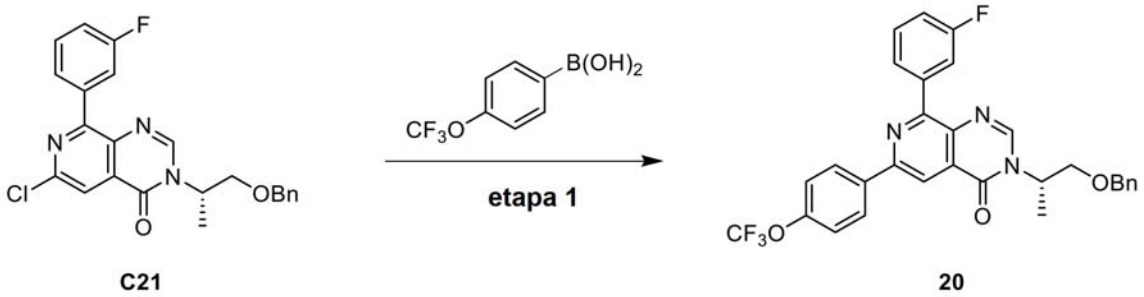
40 48

[00141] Una mezcla de 3-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-8-(3-fluorofenil)-6- (p-tolil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (**40**, 160 mg, 333.65 umol, 1 equiv.) y Pd/C (80 mg, 333.65 umol, 10 % de pureza, 1.00 equiv.) en MeOH (25 ml) y EtOAc (25 ml) se desgasificó y se purgó con H_2 (15 psi) 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h en una atmósfera de H_2. El análisis por LCMS mostró la detección del compuesto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC prep. (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (47 mg, 120.69 umol, 36.17 % de rendimiento) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.84-4.96 (m, 1H), 5.07 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.59 (c, J=7.6, 14.0 Hz, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 8.16 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.53 (s, 1H); MS: M+H+, 390.1; 98% pureza.

Preparación de 8-(3-fluorofenil)-3-[(1S)-2-hidroxi-1-metil-etil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (49)

Etapa 1. Preparación de 3-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-8-(3-fluorofenil)-6-[4-

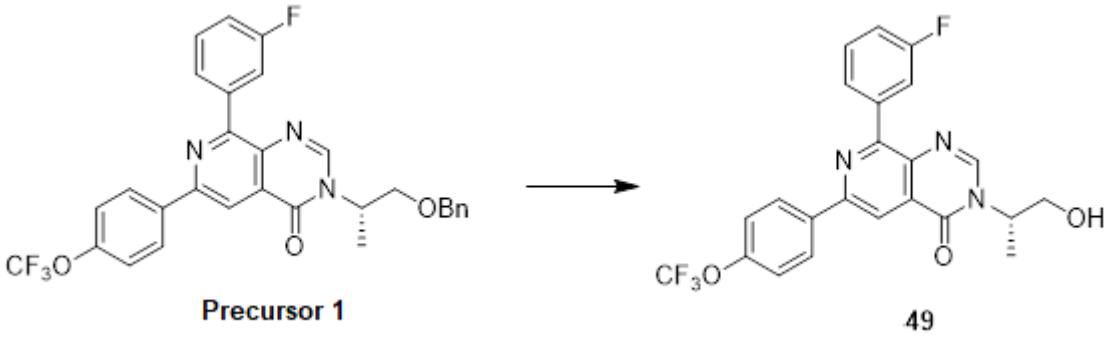
(trifluorometoxi)fenil]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (Precursor 1)



C21 20

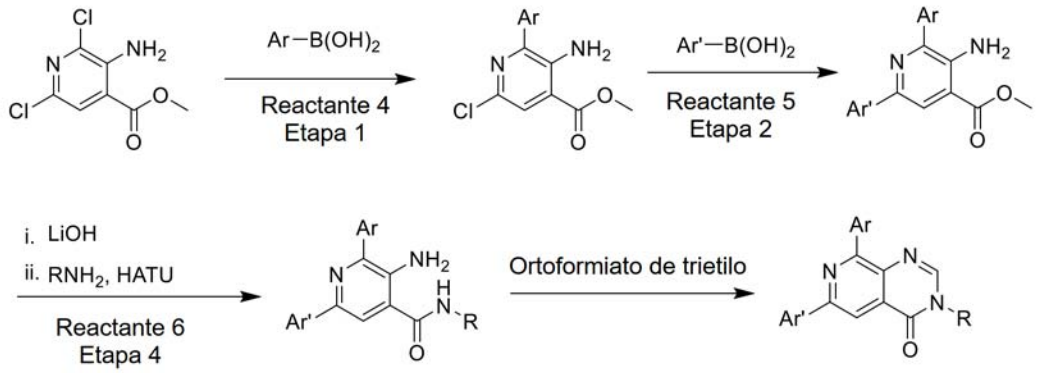
[00142] A una solución de 3-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-6-cloro-8-(3-fluorofenil)pirido[3,4-d] pirimidin-4-ona (**C21**, 460 mg, 1.09 mmol, 1 equiv.) y ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (268.18 mg, 1.30 mmol, 1.2 equiv.) en tolueno (8 ml) y EtOH (4 ml) se le añadieron Na_2CO_3 (460.10 mg, 4.34 mmol, 4 equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (125.41 mg, 108.52 umol, 0.1 equiv.). La mezcla se recogió en un tubo para microondas. El tubo cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 1 h bajo microondas. El análisis por LCMS mostró la detección del compuesto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para obtener el compuesto del título (400 mg, 727.92 umol, 67.07 % de rendimiento). MS: M+H+, 550.1.

Etapa 2. Preparación de 8-(3-fluorofenil)-3-[(1S)-2-hidroxi-1-metil-etil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (49)



[00143] A una solución de 3-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-8-(3-fluorofenil) -6-[4-(trifluorometoxi) fenil]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (**Precursor 1**, 290 mg, 527.74 umol, 1 equiv.) en EtOAc (20 ml) y MeOH (20 ml) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (130 mg, 527.74 umol, 10 % de pureza, 1.00 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 h en una atmósfera de H_2 (15 psi). El análisis por LCMS mostró la detección de la masa deseada. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC prep. (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título **49** (22 mg, 47.41 umol, 8.98 % de rendimiento), ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.61 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.94-2.05 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 5.04-5.15 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.94-8.07 (m, 2H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.53 (s, 1H). MS: M+H+, 460.1; 99% pureza.

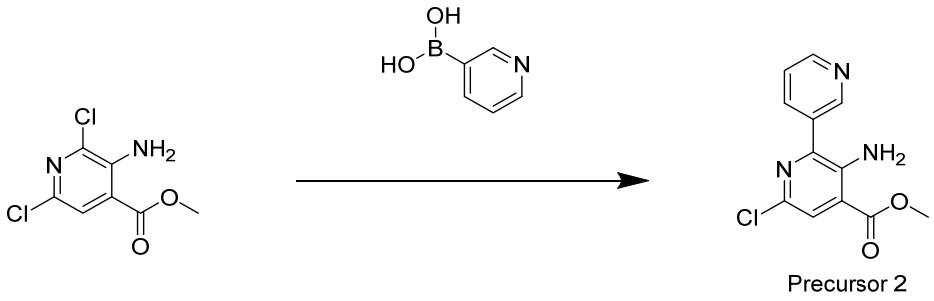
[00144] Los compuestos abarcados en la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento expuesto en el Esquema II y descrito en los Ejemplos del presente documento a continuación:



Esquema II

Preparación de 3-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona (106)

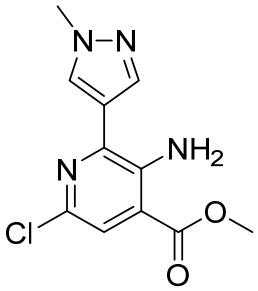
Etapa 1. Preparación de 3-amino-6-cloro-[2,3'-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (Precursor 2):



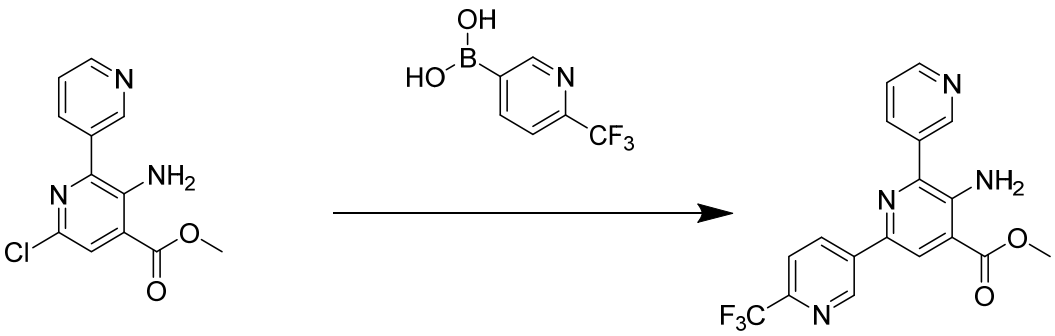
[00145] El **Precursor 2** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado para la Etapa 3 para la síntesis de **1**. ^{1}H RMN ($CHCl_3$-***d***, 400 MHz): δ_H 3.95 (3H, s), 5.91 (2H, s), 7.44 (1H, dd, ***J*** = 7.9, 4.9 Hz), 7.74 (1H, s), 7.97 (1H, d, ***J*** = 7.9 Hz), 8.69 (1H, dd, ***J*** = 4.9, 1.7 Hz), 8.91 (1H, s); MS (m/z): 264.0 $[M+H]^+$.

[00146] La **Tabla 8** enumera intermedios que se prepararon a través de un procedimiento similar al descrito en la Etapa 1 anterior.

Tabla 8

ID del intermedio	Estructura y nombre del intermedio	^{1}H RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
D1	 3-amino-6-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)isonicotinato de metilo	ND	267.0; >95

Etapa 2. Preparación de 3'-amino-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxilato de metilo (Precursor 3):

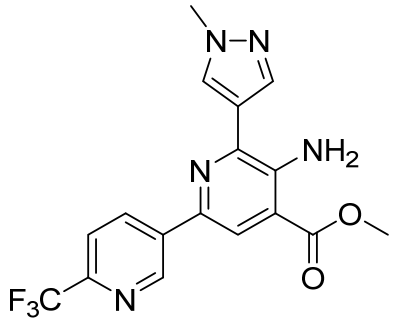
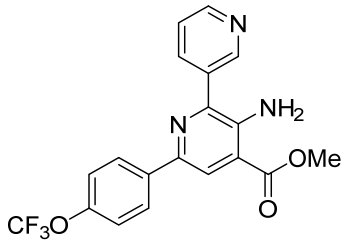


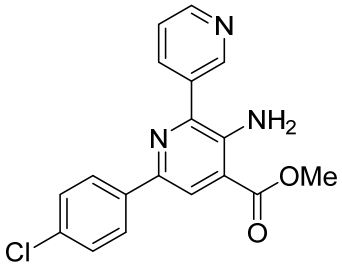
Precursor 2 **Precursor 3**

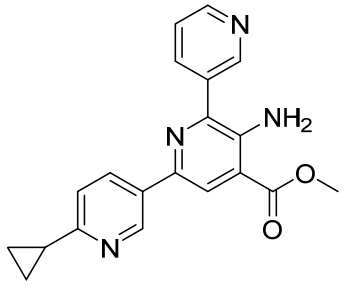
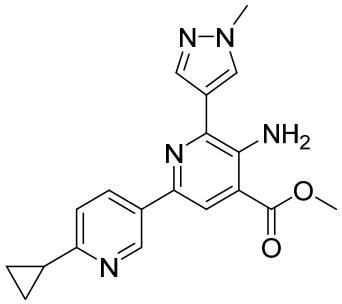
[00147] El **Precursor 3** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado para la Etapa 3 para la síntesis de **1**. ^{1}H RMN ($CHCl_3$-***d***, 400 MHz): δ_H 4.01 (3H, s), 6.20 (2H, s), 7.49 (1H, t, ***J*** = 6.4 Hz), 7.73 (1H, d, ***J*** = 8.2 Hz), 8.06 (1H, d, ***J*** = 7.9 Hz), 8.25 (1H, s), 8.46 (1H, d, ***J*** = 8.3 Hz), 8.74 (1H, d, ***J*** = 4.9 Hz), 9.00 (1H, s), 9.27 (1H, s); MS (m/z): 375.0$[M+H]^+$.

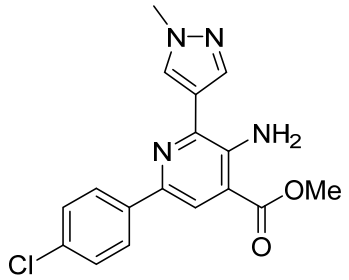
[00148] La **Tabla 9** enumera intermedios que se prepararon a través de un procedimiento similar al descrito anteriormente.

Tabla 9

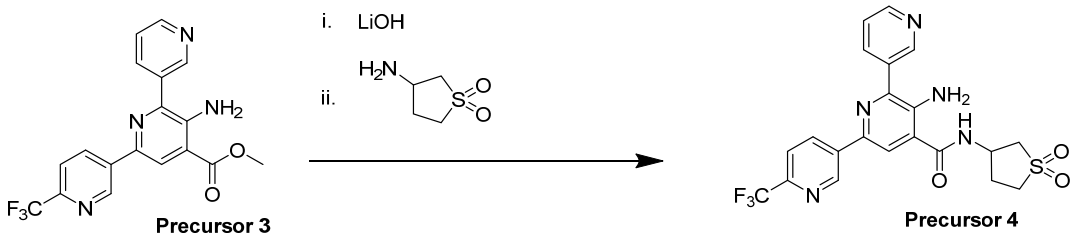
ID del intermedio	Estructura y nombre del intermedio	^{1}H RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
E1	 5-amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxilato de metilo	($CHCl_3$-***d***, 300 MHz): δ_H 4.01 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.74 (1H, d, ***J*** = 8.2 Hz), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.46 (1H, d, ***J*** = 8.3 Hz), 9.31 (1H, s)	378.1; >95
E2		(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 3.98 (3H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, s), 8.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.22-8.21 (2H, m), 8.63 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.89 (1H,	389.9; ND

ID del intermedio	Estructura y nombre del intermedio	^{1}H RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
	3-amino-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxilato de metilo	s).	
E3	 3-amino-6-(4-clorofenil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxilato de metilo	($CHCl_3$-***d***, 400 MHz): δ_H 3.99 (3H, s), 6.02 (2H, s), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.01 (1H, s).	340.1; ND
E4		(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 0.95 (4H, t, ***J*** = 7.1 Hz), 2.15-	

ID del intermedio	Estructura y nombre del intermedio	^{1}H RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
	 3'-amino-6''-ciclopropil-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxilato de metilo	2.09 (1H, m), 3.91 (3H, s), 6.67 (2H, s), 7.33 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.55 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz), 8.17-8.11 (3H, m), 8.67 (1H, d, *J* = 4.7 Hz), 8.89 (1H, s), 8.96 (1H, d, *J* = 2.2 Hz).	347.0 ND
E5	 5-amino-6'-ciclopropil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-[2,3'-	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 0.97 (4H, d, *J* = 8.6 Hz), 2.16-2.10 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.58 (2H, s), 7.34 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.01 (2H, m), 8.19 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz), 8.33 (1H, s), 9.02 (1H, s).	350.0; ND

ID del intermedio	Estructura y nombre del intermedio	^{1}H RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
	bipiridina]-4-carboxilato de metilo		
E6	 methyl 3-amino-6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)isonicotinate	(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.60 (2H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.33 (1H, s).	342.9; ND

Etapa 3. Preparación de 3'-amino-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida (Precursor 4)



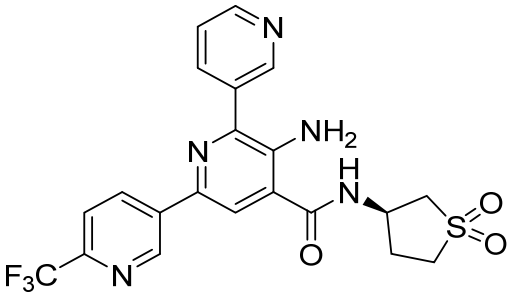
[00149] Una solución de 3'-amino-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxilato de metilo (**Precursor 3**, 3.5 g, 8.32 mmol) en THF:agua (42 ml:14 ml) se enfrió a 0 °C; se añadió LiOH (1.05 g, 24.96 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con Amberlite IR120 a pH 4 seguido de la adición de acetato de etilo y MeOH. La solución se filtró para eliminar la resina y el disolvente se evaporó para proporcionar ácido 3'-amino-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxílico (3.0 g, 7.91 mmol, 95 % de rendimiento, >95 % de pureza). MS (m/z): 361.1$[M+H]^+$. El intermedio de ácido se sometió directamente a la siguiente etapa.

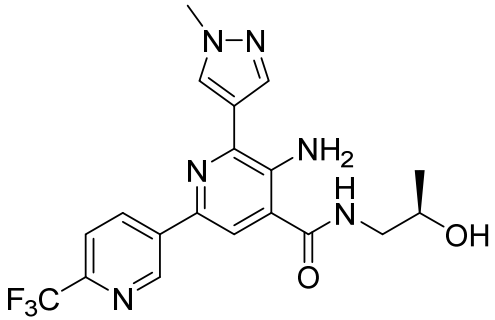
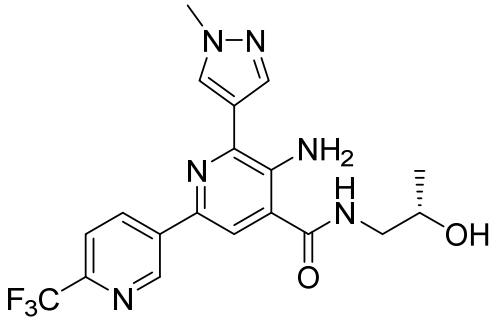
[00150] Una mezcla de ácido 3'-amino-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxílico (0.6 g, 1.67 mmol) y 1,1-dióxido.HCl de 3-aminotetrahidrotiofeno (0.314 g, 1.83 mmol) se disolvieron en DMF (8.0 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron diisopropiletilamina (0.87 ml, 4.5 mmol) y HATU (0.633 g, 1.67 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y a continuación con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio

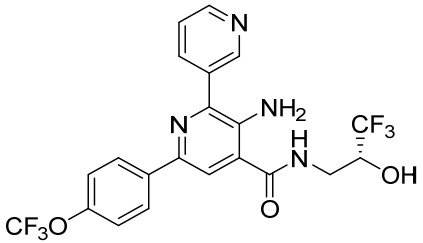
anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título 3'-amino-*N*-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida (**Precursor 4**, 0.58 g, 66 % de rendimiento, >90 % de pureza). MS (m/z): 478.1$[M+H]^+$. El producto en bruto se sometió a la siguiente etapa sin purificación.

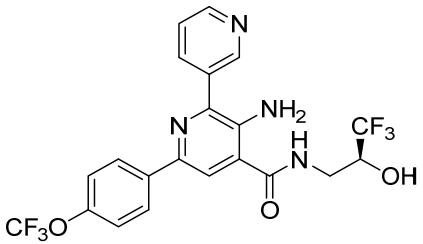
[00151] La **Tabla 10** enumera intermedios que se prepararon a través de un procedimiento similar al descrito en la etapa anterior.

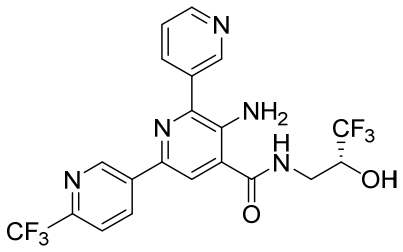
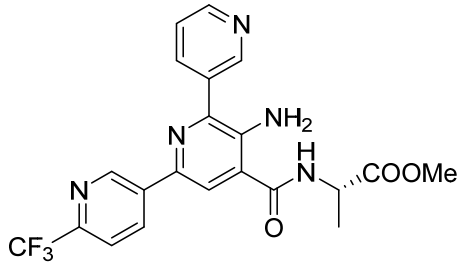
Tabla 10

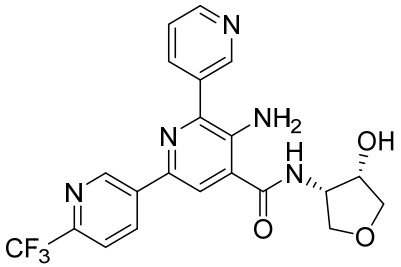
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
F1 **Para 107**	 (R)-3'-amino-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida	ND	478.1; >90

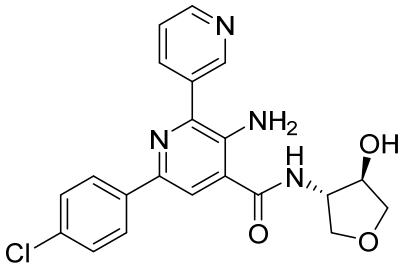
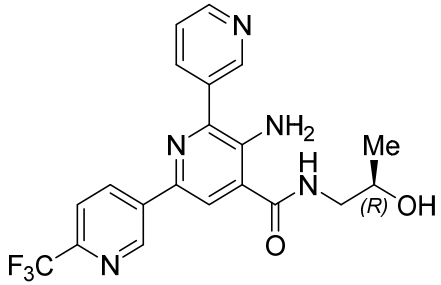
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
F2 **Para 108**	 (*R*)-5-amino-*N*-(2-hidroxipropil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	ND	421.1; >90
F3 **Para 109**		ND	421.1; >90

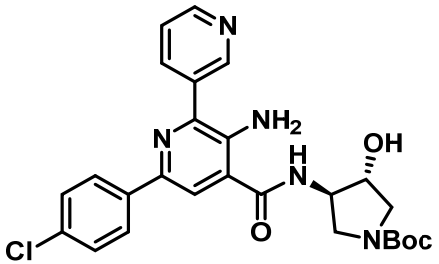
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	(*S*)-5-amino-*N*-(2-hidroxipropil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida		
F4	 (*R*)-3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	(CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 3.51 (1H, dd, J = 13.9, 8.4 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 13.8, 4.0 Hz), 4.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 8.11 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.64 (1H, s), 8.92 (1H, s).	486.9; ND

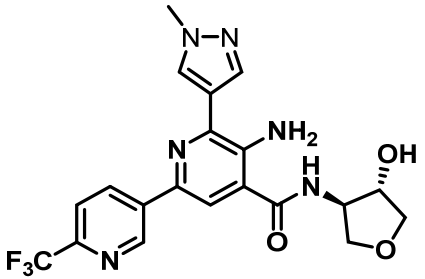
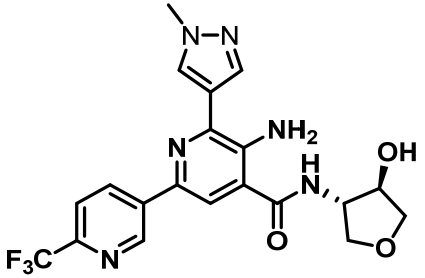
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
F5	 (*S*)-3-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	(CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 3.51 (1H, dd, J = 13.9, 8.4 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 13.8, 4.0 Hz), 4.29 (1H, s a), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 8.11 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.26-8.23 (1H, m), 8.63 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.92 (1H, s).	486.9; ND

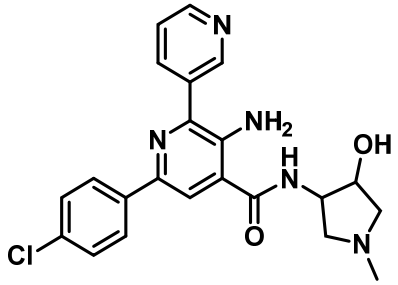
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
F6	 (*R*)-3'-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida	(CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 3.56-3.47 (1H, m), 3.89-3.80 (1H, m), 4.34-4.26 (1H, m), 7.66-7.59 (1H, m), 7.93-7.87 (1H, m), 8.19-8.16 (1H, m), 8.29-8.22 (1H, m), 8.73-8.63 (2H, m), 9.00-8.87 (1H, m), 9.39-9.34 (1H, m).	471.9; ND
F7		(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.55 (3H, d, J = 7.4 Hz), 3.78 (3H, s), 4.66 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.19 (1H, s), 8.25-8.23	445.9; ND

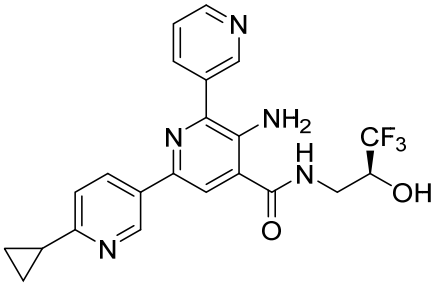
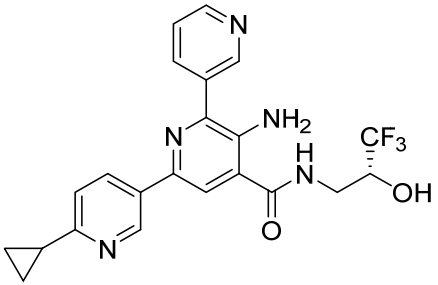
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
	(3'-amino-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carbonil)-*L*-alaninato de metilo	(1H, m), 8.64 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.91 (1H, s), 9.35 (1H, s).	
F9	 3'-amino-*N*-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida	ND	446.1; ND

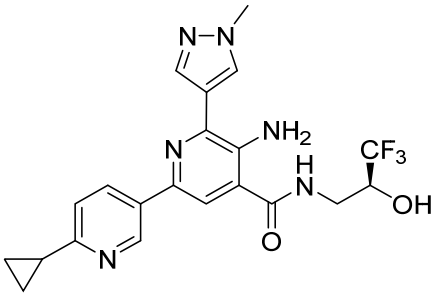
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
F10	 3-amino-6-(4-clorofenil)-N-((3S,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.57-3.54 (1H, m), 3.71-3.69 (1H, m), 3.96-3.92 (1H, m), 4.04 (1H, dd, J = 9.1, 5.7 Hz), 4.25 (2H, s), 5.34 (1H, s), 6.42 (2H, s), 7.56-7.49 (3H, m), 8.12-8.03 (4H, m), 8.65 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.88 (2H, s).	411.1; ND
F11		(300 MHz, DMSO) 9.40 (1 H, s), 8.95 – 8.85 (2 H, m), 8.66 (1 H, d, *J* 3.6), 8.63 (1 H, d, *J* 8.8), 8.29 (1 H, s), 8.12 (1 H, d, *J* 7.9), 7.98 (1 H, d,	418.1; ND

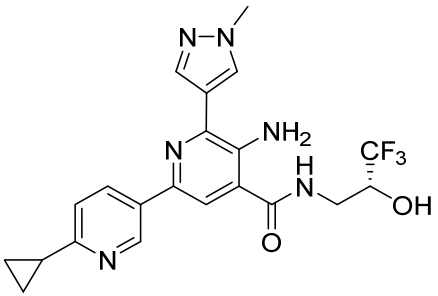
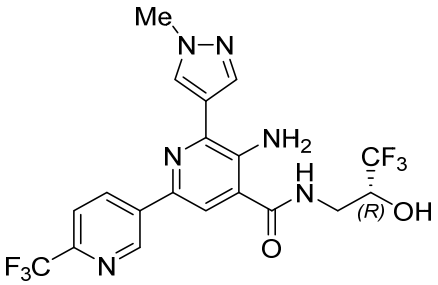
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	(R)-3'-amino-N-(2-hidroxipropil)-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida LVL-05-110	*J* 8.3), 7.55 (1 H, dd, *J* 7.7, 4.9), 6.71 (2 H, s), 4.86 (1 H, d, *J* 4.7), 3.84 (1 H, hept, *J* 6.7), 3.32 – 3.17 (2 H, m), 1.11 (3 H, d, *J* 6.2).	
F12	 (3R,4R)-3-(3-amino-6-(4-clorofenil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	ND	510.2; 95

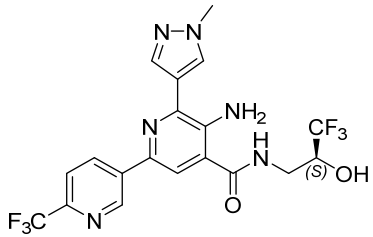
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
F13	 5-amino-N-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	ND	449.1; 90
F14		ND	449.0; 95

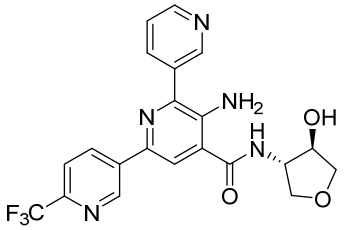
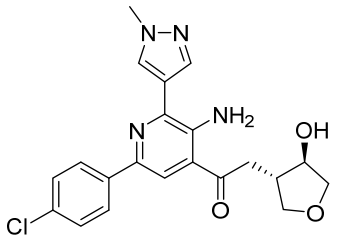
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	5-amino-N-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida		
F15	 3-amino-6-(4-clorofenil)-N-((3S,4R)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	ND	424.1; ND

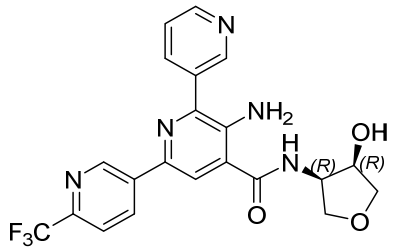
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
F16	 (*S*)-3'-amino-6''-ciclopropil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida	ND	444.0; ND
F17	 (*R*)-3'-amino-6''-ciclopropil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-	ND	444.0; ND

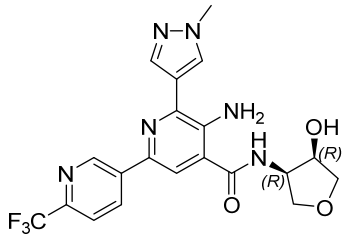
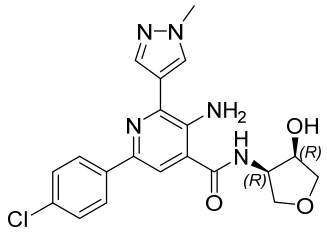
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
	[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida		
F18	 (*S*)-5-amino-6'-ciclopropil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	ND	447.0; ND

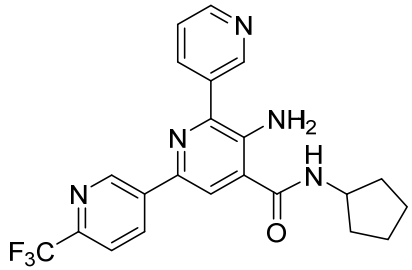
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
F19	 (*R*)-5-amino-6'-ciclopropil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	ND	447.0; ND
F20	 (R)-5-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-	(300 MHz, DMSO) 9.44 (1 H, s), 9.08 (1 H, t, *J* 6.1), 8.66 (1 H, d, *J* 7.1), 8.34 (1 H, s), 8.15 (1 H, s), 8.05 (1 H, s), 7.99 (1 H, d, *J* 8.2), 6.67 – 6.59 (2 H, m), 4.23 (1 H, s), 3.94 (3 H,	475.1; ND

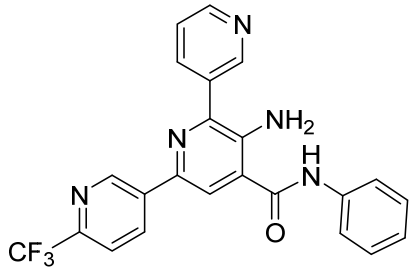
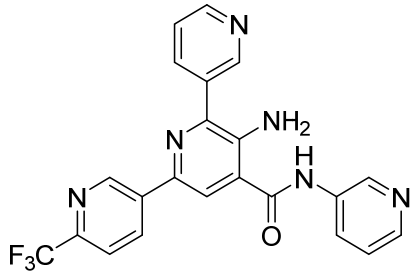
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	hidroxipropil)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida LVL-05-084	s), 3.75 – 3.63 (1 H, m), 3.29 (1 H, s).	
F21	 (S)-5-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	ND	475.1; ND

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
F22	 3'-amino-N-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida	ND	446.10; ND
F23	 1-(3-amino-6-(4-clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-	ND	414.1; ND

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
	((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)etan-1-ona		
F24	 3'-amino-N-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.72-3.65 (2H, m), 3.94 (2H, t, *J* = 8.2 Hz), 4.28 (1H, s), 4.46 (1H, s), 5.34 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 6.66 (2H, s), 7.55 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.11 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.30 (1H, s), 8.61 (3H, t, *J* = 13.4 Hz), 8.89 (1H, s), 9.40 (1H, s).	446.1; ND

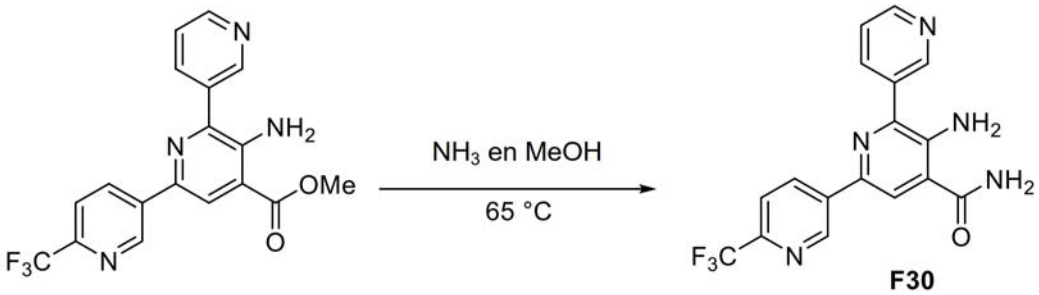
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
F25	 5-amino-N-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.72-3.65 (2H, m), 3.95-3.93 (5H, m), 4.27 (1H, s), 4.45 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.32 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 6.55 (2H, s), 7.97 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.04 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.52 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.66 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.45 (1H, s).	449.1; ND
F26		^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.72-3.64 (2H, m), 3.95-3.91 (5H, m), 4.26 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 4.43 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 5.30 (1H, d, *J* = 4.1 Hz),	414.1; ND

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	3-amino-6-(4-clorofenil)-N-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isonicotinamida	6.30 (2H, s), 7.49 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.98 (2H, d, *J* = 13.2 Hz), 8.11 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.27 (1H, s), 8.52 (1H, d, *J* = 7.6 Hz).	
F27	 3'-amino-N-ciclopentil-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.61-1.53 (4H, m), 1.76-1.68 (2H, m), 1.98-1.88 (2H, m), 4.27-4.22 (1H, m), 6.66 (2H, t, *J* = 2.3 Hz), 7.55-7.52 (1H, m), 7.96 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz), 8.11 (1H, dd, *J* = 7.5, 2.3 Hz), 8.17 (1H, s), 8.65-8.60 (3H, m), 8.89 (1H, t, *J* = 2.2 Hz), 9.39 (1H, s).	428.1; ND

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
F28	 3'-amino-N-fenil-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 6.53 (2H, s), 7.17 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.40 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.56 (1H, s), 7.74 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.37 (1H, s), 8.67 (2H, s), 8.92 (1H, s), 9.43 (1H, s), 10.54 (1H, s).	436.1; ND
F29		ND	437.1; ND

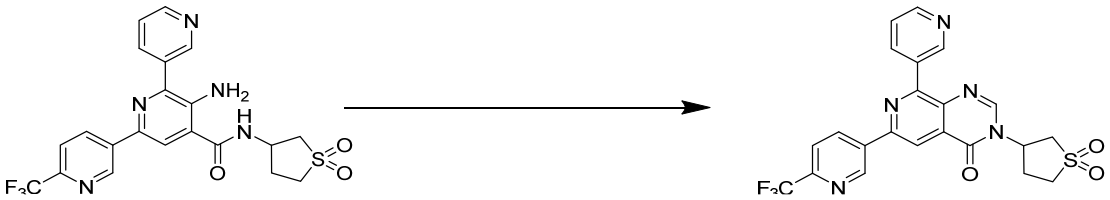
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	3'-amino-N-(piridin-3-il)-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida 3'-amino-N-(piridin-3-il)-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida		

Preparación de 3'-amino-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida (F30)



[00152] A 3'-amino-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxilato de metilo (300 mg, 0.801 mmol) en un vial se le añadió una solución 7 M de amoniaco en MeOH, se cerró herméticamente y se calentó a 65 ℃ durante una noche. El disolvente se evaporó y el compuesto **F30** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco y se usó sin purificación adicional (270 mg, 89 %). MS (m/z): 488.0 $[M+H]^+$; 95 % de pureza

Etapa 4 - Preparación de 3-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (106).



[00153] Se añadió ortoformiato de trietilo (10 ml) a 3'-amino-*N*-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida (**Precursor 4**, 0.3 g, 0.618 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió ácido acético (1 ml, 10 % v/v) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a 95 ℃ durante una noche. La mezcla se concentró seguido de la

adición de $NaHCO_3$ sat. y el sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el compuesto del título 3-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3***H***)-ona (**106**, 0.13 g, 43 % de rendimiento). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 2.70-2.67 (2H, m), 3.37-3.30 (1H, m), 3.70-3.57 (2H, m), 5.42 (1H, t, ***J*** = 8.3 Hz), 7.62 (1H, dd, ***J*** = 7.9, 4.8 Hz), 8.07 (1H, d, ***J*** = 8.3 Hz), 8.58 (1H, d, ***J*** = 8.1 Hz), 8.64 (1H, s), 8.72 (1H, d, ***J*** = 4.7 Hz), 8.80 (1H, s), 8.96 (1H, d, ***J*** = 8.4 Hz), 9.37 (1H, s), 9.66 (1H, s); MS (m/z): 488.0 $[M+H]^+$; >98% pureza.

Preparación de (*R*)-3-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona (107).

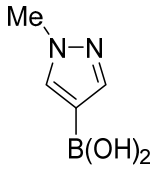
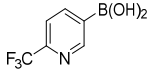
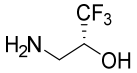
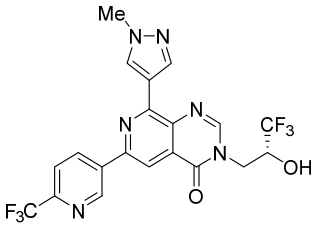


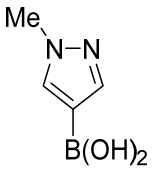
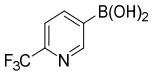
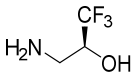
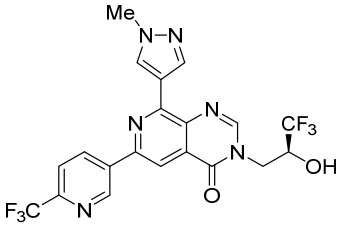
[00154] Se añadieron dioxano (7 ml) y ortoformiato de trietilo (1.2 ml, 7.02 mmol) al intermedio (***R***)-3'-amino-***N***-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-6''-(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida (**F1**, 0.67 g, 1.4 mmol) en un matraz. Se añadió ácido ***p***-toluenosulfónico (0.267 mg, 1.4 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla se concentró seguido de la adición de $NaHCO_3$ sat. y el sólido formado se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (***R***)-3-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-

d]pirimidin-4(3*H*)-ona (**98** 1.82 g, 69 % de rendimiento). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.25-3.18 (2H, m), 3.90-3.87 (1H, m), 4.25-4.12 (3H, m), 5.96 (1H, t, *J* = 8.5 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 8.62 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.11 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 9.18 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.35 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.90 (1H, s), 10.20 (1H, s); MS (m/z): 488.1 $[M+H]^+$; 99% pureza

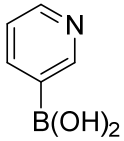
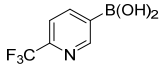
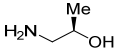
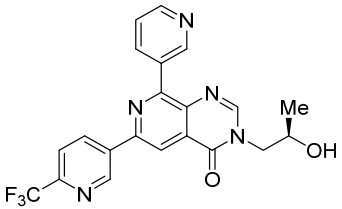
[00155] La **Tabla 11** enumera compuestos preparados a través de procedimientos similares a los descritos para **98**, reemplazando el reactante 4, 5 y 6 por los grupos indicados.

Tabla 11

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
110				 (*R*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(300 MHz, DMSO): δ_H 9.65 (1 H, s), 8.93 (1 H, d, *J* 7.9), 8.84 (1 H, s), 8.57 – 8.47 (3 H, m), 8.03 (1 H, d, *J*	485.0; 98

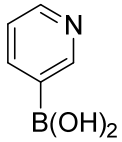
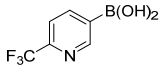
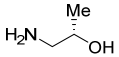
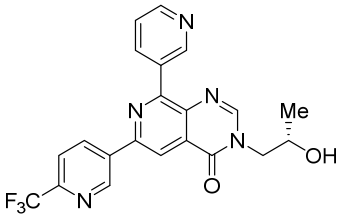
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					8.1), 6.81 (1 H, s a), 4.46 (2 H, d, *J* 11.3), 4.09 (1 H, dd, *J* 13.2, 9.9), 3.97 (3 H, s).	
111					(400 MHz, DMSO): δ_H 9.65 (1 H, d, *J* 2.0),	485.1; 97.8

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				(*S*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	8.93 (1 H, dd, *J* 8.1, 1.9), 8.84 (1 H, s), 8.52 (3 H, dd, *J* 9.6, 8.9), 8.03 (1 H, d, *J* 8.3), 6.81 (1 H, d, *J* 6.6), 4.48 –	

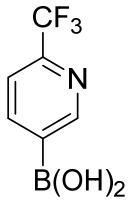
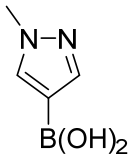
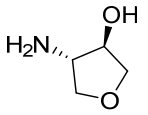
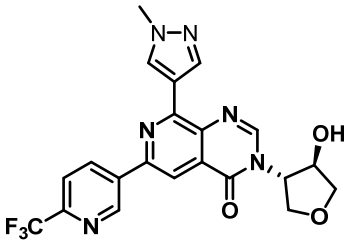
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					4.40 (2 H, m), 4.09 (1 H, dd, *J* 14.2, 9.9), 3.97 (3 H, s).	
112				 (*R*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-	(400 MHz, DMSO): δ_H 9.63 (1 H, s), 9.36 (1 H, s), 8.93 (1 H, d, *J* 8.1),	428.1 99.2

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	8.75 (1 H, s), 8.70 (1 H, d, *J* 3.9), 8.59 - 8.55 (1 H, m), 8.46 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, *J* 8.3), 7.60 (1 H, dd, *J* 7.8, 4.8),	

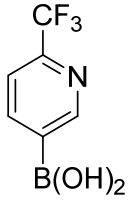
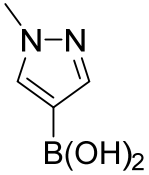
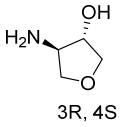
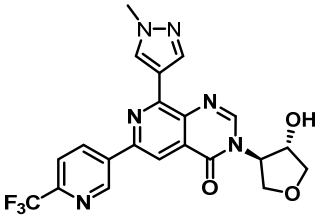
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					5.06 (1 H, d, *J* 5.0), 4.16 (1 H, dd, *J* 13.2, 3.2), 4.06 – 3.96 (1 H, m), 3.77 (1 H, dd, *J* 13.3, 8.6).	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
113				 (*R*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(400 MHz, DMSO): δ_H 9.64 (1 H, d, *J* 1.2), 9.36 (1 H, d, *J* 1.6), 8.94 (1 H, dd, *J* 8.2, 1.5), 8.76 (1 H, s), 8.71 (1 H, dd, *J* 4.8,	428.1 99.9

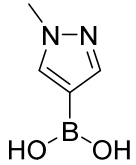
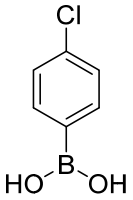
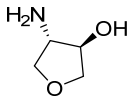
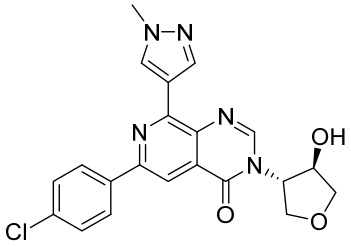
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					1.4), 8.57 (1 H, dt, *J* 7.9, 1.8), 8.47 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, *J* 8.2), 7.60 (1 H, dd, *J* 7.9, 4.8), 5.06 (1 H, d, *J* 5.0),	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					4.16 (1 H, dd, *J* 13.2, 3.2), 4.06 – 3.96 (1 H, m), 3.78 (1 H, dd, *J* 13.2, 8.6).	
114			 3S, 4R		(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 3.67-3.62 (1H, m), 3.98 (3H, s),	459.1; 98%

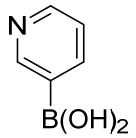
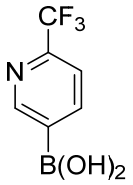
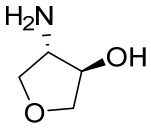
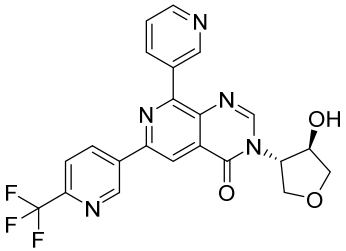
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	4.18-4.14 (1H, m), 4.23-4.18 (1H, m), 4.59 (1H, s a), 5.01 (1H, s a), 5.72 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.42 (1H, s), 8.53 (2H, d, *J*	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					= 7.8 Hz), 8.87 (1H, d, *J* = 0.9 Hz), 8.97-8.93 (1H, m), 9.67 (1H, s).	
115			 3R, 4S		(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 3.65 (1H, dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz),	459.1; 98%

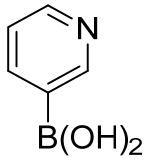
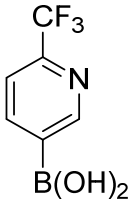
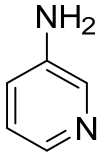
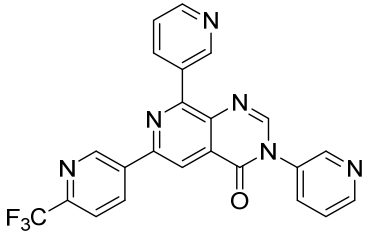
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				3-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	3.98 (3H, s), 4.19-4.13 (1H, m), 4.25-4.19 (1H, m), 4.58 (1H, m), 5.03-4.98 (1H, m), 5.72 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.42 (1H, s), 8.54	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					(2H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.87 (1H, s), 8.97-8.93 (1H, m), 9.67 (1H, s).	
116					^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.62 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz),	424.1;98

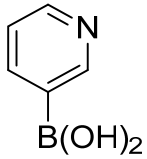
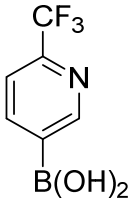
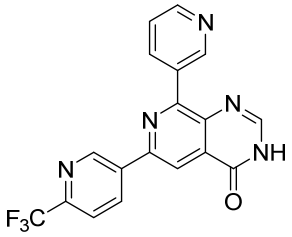
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					3.95 (3H, s), 4.21-4.09 (3H, m), 4.99-4.97 (1H, m), 5.69 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 7.57 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.31-8.28 (3H, m), 8.35 (1H, s), 8.48 (1H, s),	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					8.79 (1H, s).	
117					(DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 3.64 (1H, dd, J = 9.6, 3.2 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 10.1, 4.1 Hz), 4.25-4.15 (2H, m), 4.60 (1H,	456.1;>99

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					s), 5.01 (1H, s), 5.72 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 7.60 (2H, dd, *J* = 8.6, 5.1 Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.43 (1H, s), 8.58 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.76-8.69	

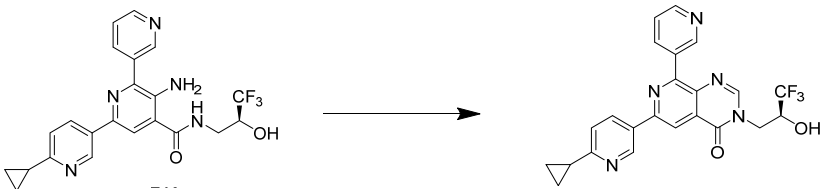
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					(2H, m), 8.94 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 9.37 (1H, s), 9.64 (1H, s).	
118				 3,8-di(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 7.69-7.60 (2H, m), 8.07 (2H, t, *J* = 9.1 Hz), 8.59 (1H, d, *J* = 8.0	447.1; >99%

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona	Hz), 8.66 (1H, s), 8.73 (2H, dd, *J* = 10.5, 4.7 Hz), 8.82 (2H, s), 8.96 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.38 (1H, s), 9.66 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
119			NH_3	 8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 7.57 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.33 (1H, s), 8.54 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.71-8.66 (2H, m), 8.92 (1H, d, *J* =	370.1; >99%

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					8.3 Hz), 9.33 (1H, s), 9.62 (1H, s), 12.86 (1H, s).	

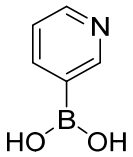
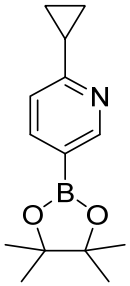
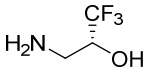
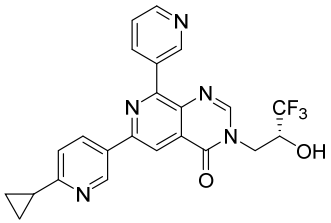
Preparación de (*S*)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco (120)



[00156] Se añadieron ortoformiato de trietilo (1.69 ml, 10.2 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (117 mg, 0.679 mmol) a una solución de (*S*)-3'-amino-6''-ciclopropil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-[3,2':6',3''-terpiridina]-4'-carboxamida (301 mg, 0.679 mmol) en dioxano (3.4 ml). Después de 1 h, se añadió DMF (0.5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio (pH >11). Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (*S*)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco (**120**, 115 mg, 37 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.02 (4H, d, *J* = 8.2 Hz), 2.23-2.17 (1H, m), 4.08 (1H, dd, *J* = 14.1, 9.9 Hz), 4.45 (2H, d, *J* = 12.5 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz), 8.49-8.47 (2H, m), 8.54 (2H, d, *J* = 11.8 Hz), 8.70 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 9.26 (1H, s), 9.32 (1H, s); MS (m/z): 454.2 $[M+H]^+$; >99% pureza.

[00157] La **Tabla 12** enumera compuestos preparados a través de procedimientos similares a los descritos para **120**, reemplazando el reactante 4, 5 y 6 por los grupos indicados.

Tabla 12

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
121				 (*R*)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.02 (4H, d, *J* = 8.1 Hz), 2.23-2.18 (1H, m), 4.11-4.05 (1H, m), 4.46-4.41 (2H, m), 6.79-6.77 (1H, m), 7.47 (1H, d,	454.1; 99

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz), 8.51-8.48 (2H, m), 8.56-8.52 (2H, m), 8.70 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz), 9.27 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 9.33 (1H, d, *J* = 2.2 Hz).	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)

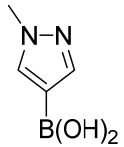
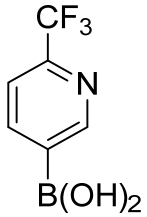
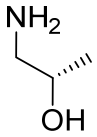
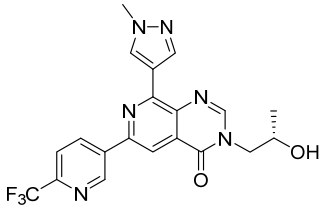
Preparación de (*R*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (108)



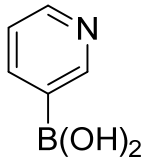
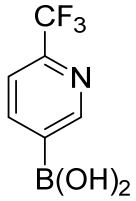
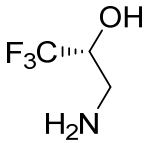
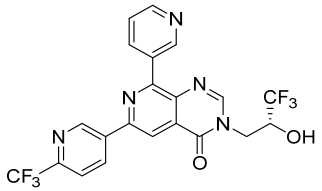
[00158] **108** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado para la Etapa 2 para la síntesis de **1** (síntesis del Intermedio B1). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.17 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 3.76 (1H, dd, *J* = 13.3, 8.6 Hz), 3.97 (3H, s), 4.16 (1H, dd, *J* = 13.3, 3.2 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.46 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.93 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.65 (1H, s); MS (m/z): 431.1 $[M+H]^+$; >99% pureza.

[00159] La **Tabla 13** enumera compuestos preparados a través de procedimientos similares a los descritos para **108**, reemplazando el reactante 4, 5 y 6 por los grupos indicados.

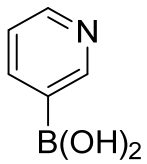
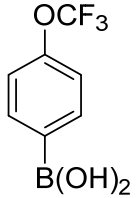
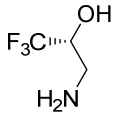
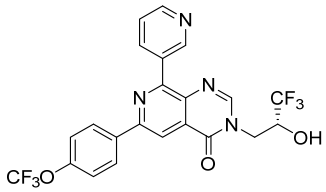
Tabla 13

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
109				 (*S*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.15 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 3.75 (1H, dd, *J* = 13.3, 8.6 Hz), 3.96 (3H, s), 4.15 (1H, dd,	431.1; >98

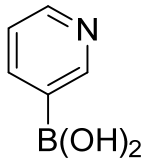
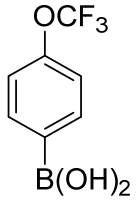
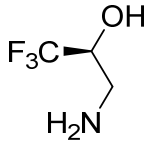
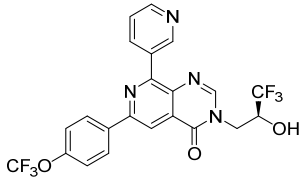
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					J = 13.2, 3.2 Hz), 5.06 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.45 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.92 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
					d, *J* = 8.3 Hz), 9.64 (1H, s).	
122				 (*R*)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(6-(trifluorometil)piridi	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 4.07-3.99 (1H, m), 4.48 (1H, s a), 4.65 (1H, d, J =	481.9; 99%

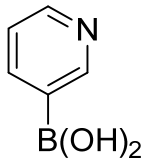
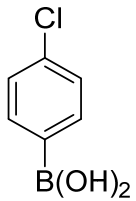
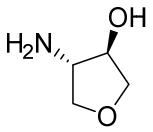
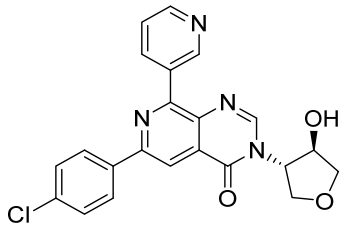
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				n-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	13.9 Hz), 7.64 (1H, t, J = 6.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.42 (1H, s), 8.67 (2H, s), 8.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.78 (1H, s), 8.88	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
					(1H, d, J = 8.4 Hz), 9.43 (1H, s), 9.57 (1H, s).	
123				 (*R*)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(4-	(CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 4.00 (1H, dd, J = 13.7, 9.6 Hz), 4.46 (1H,	496.9; 99%

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	t, J = 8.3 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 13.8, 3.0 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.1, 4.9 Hz), 8.36 (3H, dd, J = 7.0, 1.9	

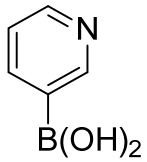
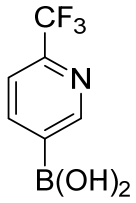
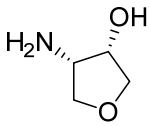
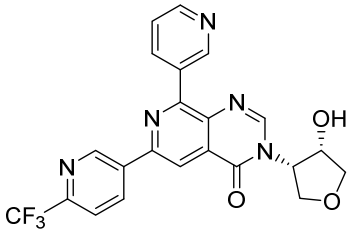
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
					Hz), 8.66-8.62 (2H, m), 8.72 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 9.40 (1H, s).	
124				 (*S*)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 3.94 (1H, dd, J = 13.8, 9.7 Hz),	496.9; 99%

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	4.40 (1H, s), 4.57 (1H, dd, J = 13.8, 2.9 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 8.30 (3H, d, J = 8.4 Hz), 8.56	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					(1H, s), 8.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.34 (1H, s).	
125					(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 3.77 (1H, dd, J = 10.0,	421.1; 99%

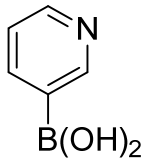
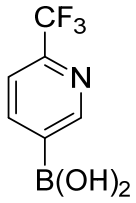
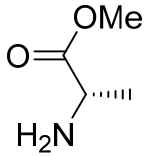
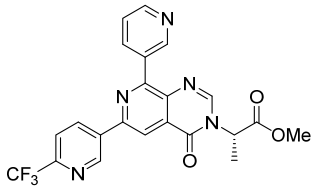
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				6-(4-clorofenil)-3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	3.1 Hz), 4.23 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.29 (2H, dd, J = 10.6, 5.9 Hz), 4.61 (1H, s), 5.07 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, t, J	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					= 6.4 Hz), 8.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.39 (1H, s).	

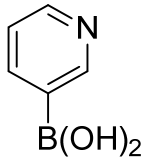
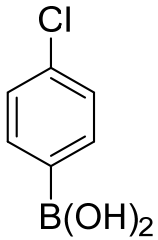
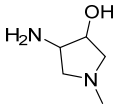
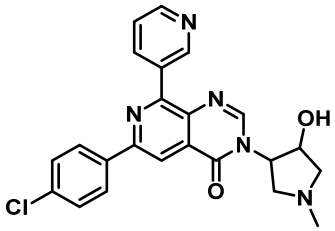
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
126				 3-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.78 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.03-3.93 (2H, m), 4.20 (1H, dd, J = 9.7, 5.9 Hz), 4.52 (1H, s), 5.42-5.37 (1H, m),	456.1; 99%

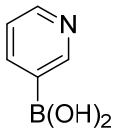
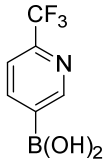
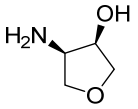
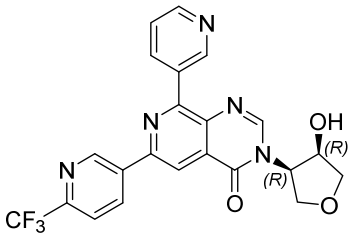
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					5.49 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.9, 4.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.40 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.70 (1H,	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.77 (1H, s), 8.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.37 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.64 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
127				 (*S*)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)propanoato de metilo	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.81 (3H, d, J = 7.2 Hz), 3.78 (3H, s), 5.40 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.63 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.49	455.9; 95%

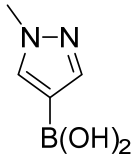
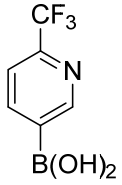
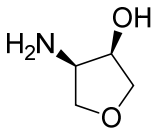
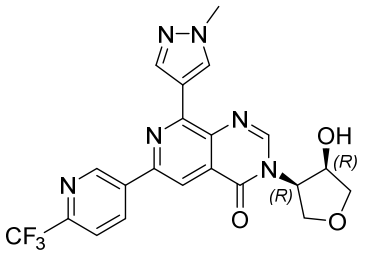
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					(1H, s), 8.65 (1H, s), 8.75 (2H, s), 8.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.43 (1H, s), 9.56 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
128			 cis racemic	 6-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	($CHCl_3$-*d*, 300 MHz): δ_H 1.86 (6H, sa), 3.07 (3H, s), 4.78 (1H, m), 7.49 (3H, m), 7.62-7.56 (1H, m), 8.14 (3H, m), 8.49 (1H, s), 8.73-8.69	434.1; 99%

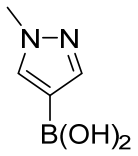
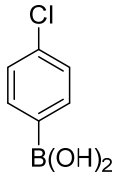
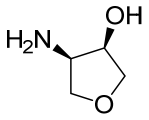
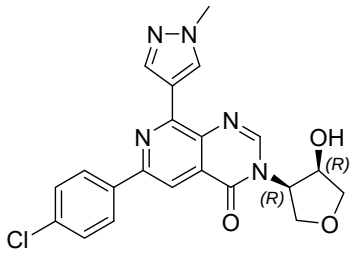
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
					(2H, m), 9.54 (1H, s).	
129XX				 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridi	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.78 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.03-3.93 (2H, m), 4.20 (1H, t, J =	456.1 ; 99%

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				n-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	7.7 Hz), 4.51 (1H, s), 5.38 (1H, t, J = 6.8 Hz), 5.49 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.59 (1H, t, J = 6.3 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.40	

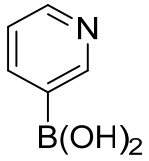
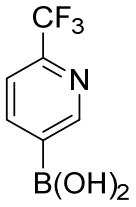
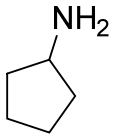
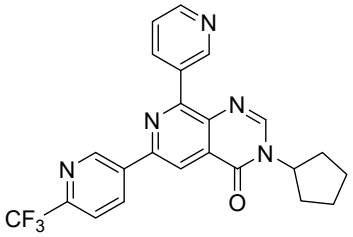
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					(1H, s), 8.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.70 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.77 (1H, s), 8.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.36 (1H, s), 9.64 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
130				 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.79 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.02-3.95 (5H, m), 4.20 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.52 (1H, s), 5.41 (1H, d, J = 6.9	459.1

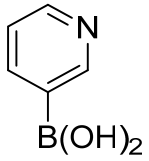
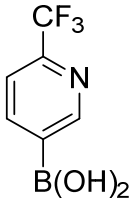
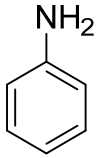
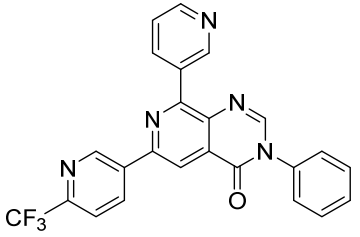
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					Hz), 5.51 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.39 (1H, s), 8.51 (2H, d, J = 10.9 Hz), 8.88 (1H, s), 8.93 (1H, d, J = 8.2 Hz),	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
					9.65 (1H, s).	
131				 6-(4-clorofenil)-3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.78 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.01-3.91 (5H, m), 4.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.51 (1H, s), 5.40-	424.1

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					5.37 (1H, m), 5.49 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.33-8.28 (4H, m), 8.48 (1H, s), 8.82 (1H, s).	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
132				 3-ciclopentil-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.67 (2H, s), 1.91 (4H, s a), 2.10 (2H, s), 5.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.04 (1H, d, J	438.1 ; 99%

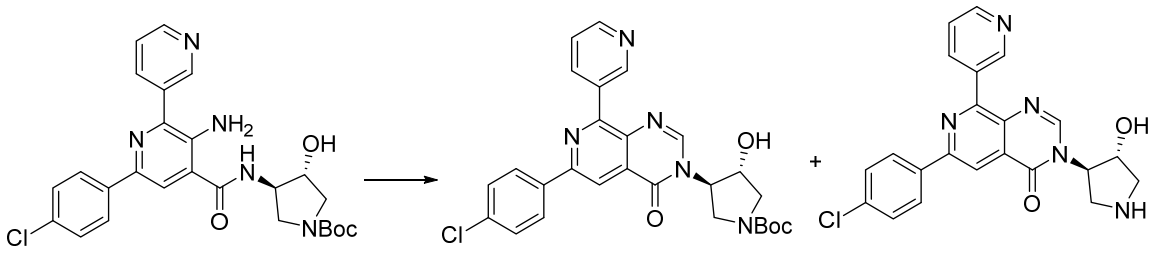
Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					= 8.3 Hz), 8.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.63 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.74 (1H, s), 8.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.35 (1H, s),	

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
					9.62 (1H, s).	
133				 3-fenil-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): 7.59 (6H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.59-8.57 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.94 (1H,	446.1; 99%

Compuesto N.°	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
					d, J = 8.2 Hz), 9.38 (1H, s), 9.64 (1H, s).	

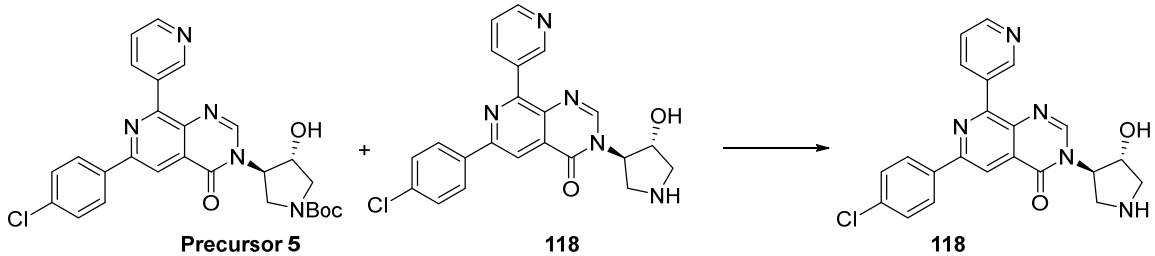
Preparación de K-0004422 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (134)

Etapa 1. Preparación de (3R,4R)-3-(6-(4-clorofenil)-4-oxo-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (Precursor 5)



[00160] La etapa anterior se realizó de acuerdo con el procedimiento informado para **108** para proporcionar una mezcla de (3R,4R)-3-(6-(4-clorofenil)-4-oxo-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Precursor 5**) y 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (**134**)

Etapa 2. 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (134).



[00161] La mezcla del **Precursor 5** y **134** (218 mg, 0.43 mmol) se disolvió en 3.0 ml de HCl 4 M en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió éter dietílico (2.0 ml) y el sólido se centrifugó, se decantó, se

trituró con éter y se secó. El sólido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar el compuesto del título 6-(4-clorofenil)-3-((3R,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (**134**, 120 mg, 0.29, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 2.70 (1H, dd, *J* = 11.5, 4.7 Hz), 3.00 (1H, dd, *J* = 11.8, 5.3 Hz), 3.23 (1H, dd, *J* = 11.6, 6.1 Hz), 3.27 (1H, s), 3.34-3.31 (1H, m), 4.43-4.41 (1H, m), 4.83-4.80 (1H, m), 5.31 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 7.60-7.55 (3H, m), 8.31 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.54-8.51 (3H, m), 8.68 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz), 9.32 (1H, d, *J* = 2.1 Hz). MS (m/z): 420.1 $[M+H]^+$; 99% pureza.

Preparación de (*R*)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (135):

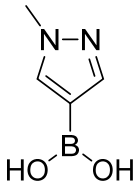
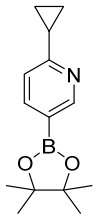
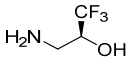
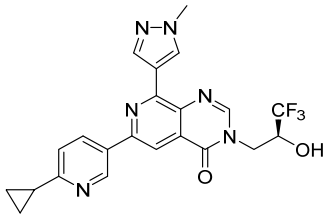


[00162] Se añadieron ortoformiato de trietilo (1.74 ml, 10.5 mmol) y HCl 12.1 N (115 µl, 1.39 mmol) a una solución de (*R*)-5-amino-6'-ciclopropil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida (**F19**, 311 mg, 0.697 mmol) en dioxano (3.5 ml). Después de 1 h, se añadió DMF (0.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio (pH >11). Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para

proporcionar el compuesto del título (*R*)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**135**, 152 mg, 48 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.03-1.00 (4H, m), 2.23-2.18 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.10-4.03 (1H, m), 4.49-4.40 (2H, m), 6.79 (1H, t, *J* = 6.1 Hz), 7.46 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz), 8.31-8.30 (1H, m), 8.50-8.47 (3H, m), 8.84-8.82 (1H, m), 9.29-9.28 (1H, m); MS (m/z): 457.1 $[M+H]^+$; >99% pureza.

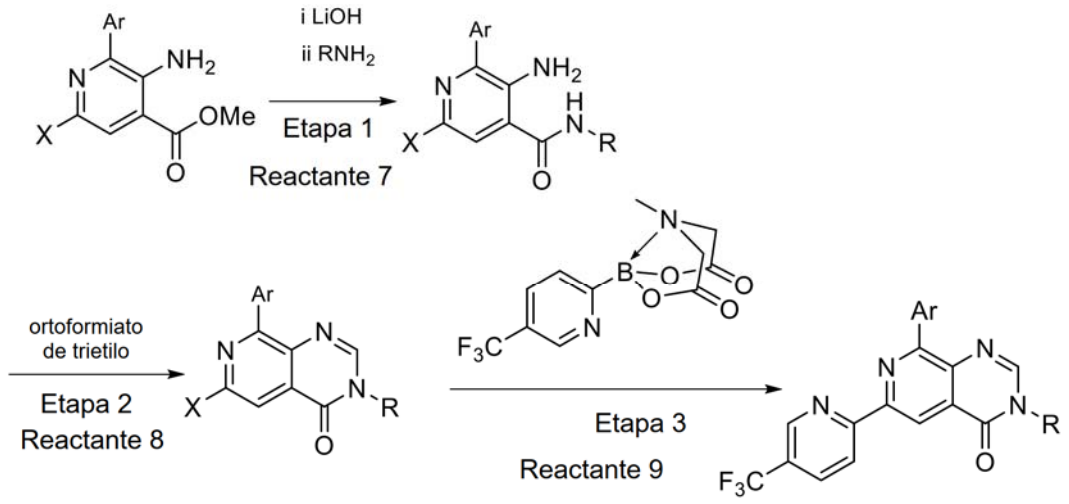
[00163] La **Tabla 14** enumera compuestos preparados a través de procedimientos similares a los descritos para **139**, reemplazando el reactante 4, 5 y 6 por los grupos indicados.

Tabla 14

Compuesto N.º	Reactante 4 (etapa 1)	Reactante 5 (etapa 2)	Reactante 6 (etapa 3)	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
136				 (*S*)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.04-1.00 (4H, m), 2.22-2.17 (1H, m), 3.98-3.96 (3H, m), 4.10-4.04 (1H, m), 4.46-4.43 (2H, m), 6.79 (1H, d, *J* = 6.4	457.1; >99

					Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.31 (1H, s), 8.50 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 8.83 (1H, s), 9.29 (1H, s).	

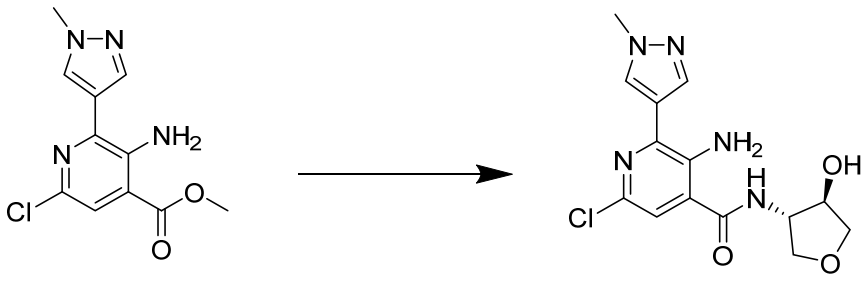
[00164] Los compuestos abarcados en la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento expuesto en el **Esquema III** y descrito en los Ejemplos del presente documento a continuación.



Esquema III

Preparación de 3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona (137).

Etapa 1. Preparación de 3-amino-6-cloro-N-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isonicotinamida (Intermedio G1).

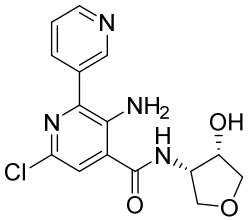
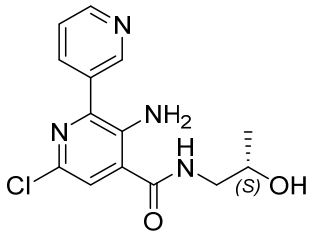


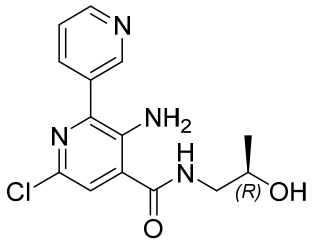
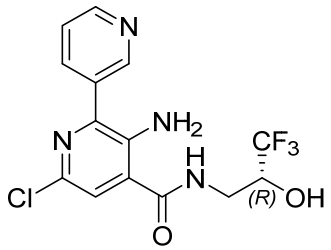
D1 **G1**

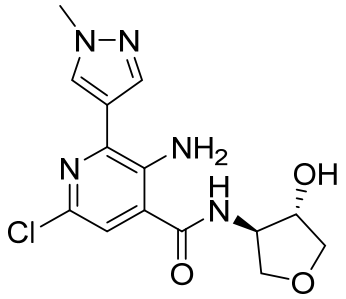
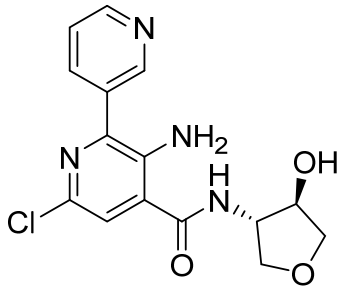
[00165] El Intermedio **G1** se preparó de acuerdo con la etapa 3 para la síntesis de **114**. MS (m/z): 338.0 $[M+H]^+$.

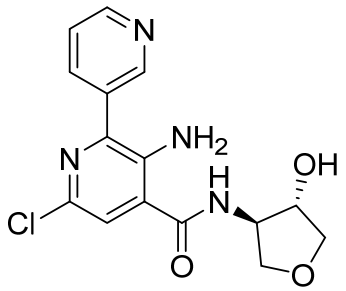
[00166] La **Tabla 15** muestra intermedios preparados de acuerdo con la etapa mostrada anteriormente.

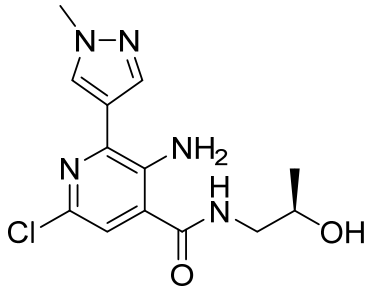
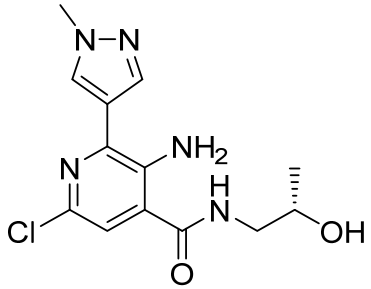
Tabla 15

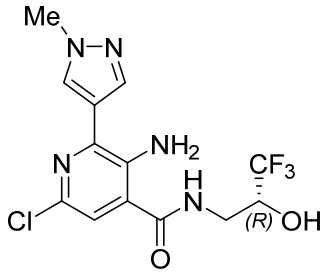
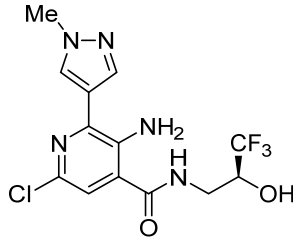
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
G2	 3-amino-6-cloro-*N*-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	ND	334.9
G3	 (*S*)-3-amino-6-cloro-*N*-(2-hidroxipropil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	ND	307.0

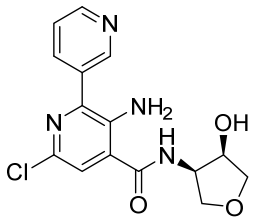
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
G4	 (*R*)-3-amino-6-cloro-*N*-(2-hidroxipropil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	ND	307.1
G5	 (*R*)-3-amino-6-cloro-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	ND	360.9

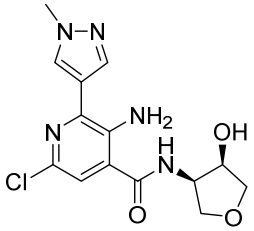
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
G6	 3-Amino-6-cloro-*N*-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)isonicotinamida	ND	338.0; ND
G7		ND	335.0 ND

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	3-Amino-6-cloro-*N*-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida		
G8	 3-Amino-6-cloro-*N*-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	ND	335.0 ND

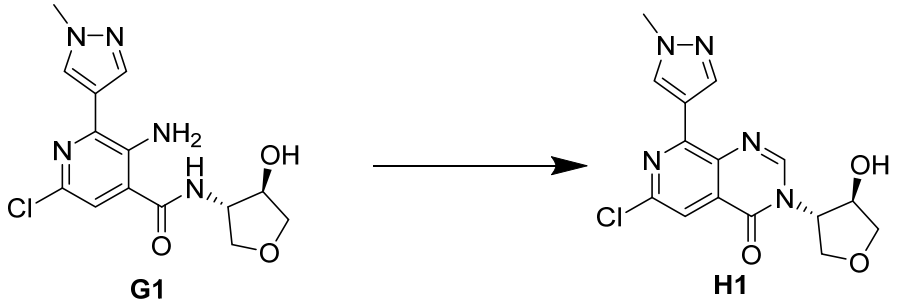
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
G9	 (*R*)-3-amino-6-cloro-*N*-(2-hidroxipropil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)isonicotinamida	ND	310.1 ND
G10	 (*S*)-3-amino-6-cloro-*N*-(2-hidroxipropil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)isonicotinamida	ND	310.1 ND

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
G11	 (*R*)-3-amino-6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)isonicotinamida	(400 MHz, DMSO): δ_H 8.98 (1 H, t, *J* 5.5), 8.24 (1 H, s), 7.89 (1 H, s), 7.41 (1 H, s), 6.57 (1 H, d, *J* 6.5), 6.21 (2 H, s), 4.23 – 4.15 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 3.61 – 3.54 (1 H, m), 3.29 (1 H, dd, *J* 14.6, 6.8).	364.1; ND
G12		(400 MHz, DMSO): 8.98 (1 H, t, *J* 5.5), 8.24 (1 H, s), 7.89 (1 H, s), 7.41 (1 H, s), 6.57 (1 H, d, *J* 6.5), 6.21 (2 H, s), 4.23 – 4.15 (1 H, m), 3.90 (3	364.1; ND

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	(*S*)-3-amino-6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)isonicotinamida	H, s), 3.61 – 3.54 (1 H, m), 3.29 (1 H, dd, *J* 14.6, 6.8).	
G13	 3-amino-6-cloro-*N*-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.66-3.60 (2H, m), 3.93-3.86 (2H, m), 4.24 (1H, s), 4.36 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 5.28 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 6.23 (2H, s), 7.51 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 7.64 (1H, s), 7.99 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.53 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.62 (1H, d,	335.1; ND

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
		J = 4.7 Hz), 8.76 (1H, s).	
G14	 3-amino-6-cloro-*N*-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)isonicotinamida	ND	338.0; ND

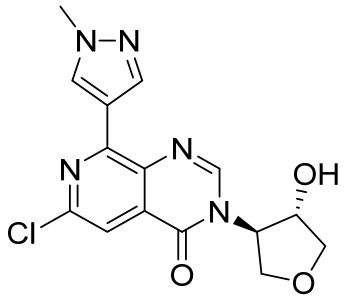
Etapa 2. Preparación de 6-cloro-3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (Intermedio H1)

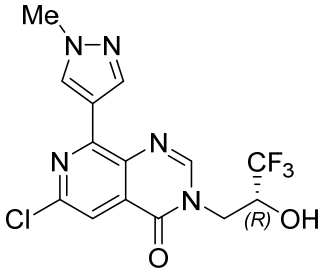
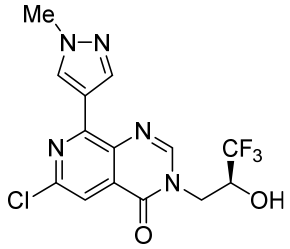


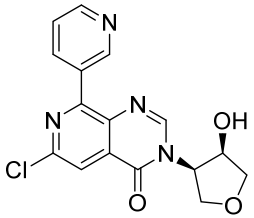
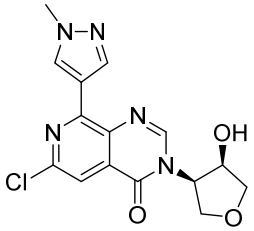
[00167] El Intermedio **H1** se sintetizó de acuerdo con la última etapa para la síntesis de **98**. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.62-3.55 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.11-4.06 (2H, m), 4.16 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz), 4.52 (1H, s), 4.92 (1H, s), 5.71 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 7.79-7.76 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.73 (1H, s); MS (m/z): 348.0 $[M+H]^+$; >90% pureza.

[00168] Los intermedios de la **Tabla 16** se sintetizaron de acuerdo con la etapa descrita anteriormente.

Tabla 16

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
H2	 6-Cloro-3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.60 (1H, dd, *J* = 9.7, 3.2 Hz), 3.92 (3H, s), 4.11-4.06 (2H, m), 4.16 (1H, dd, *J* = 10.1, 5.7 Hz), 4.52 (1H, s), 4.92 (1H, s), 5.72 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.72 (1H, s).	348.0; >90%

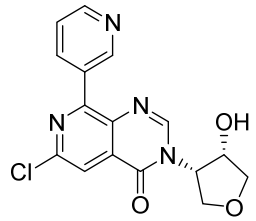
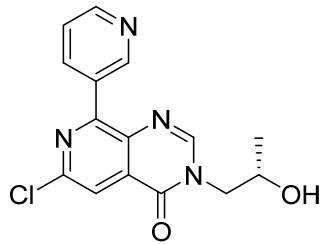
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
H3	 (*R*)-6-cloro-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(400 MHz, DMSO) 8.74 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 6.77 (1 H, d, *J* 6.6), 4.44 – 4.35 (2 H, m), 4.06 (1 H, dd, *J* 13.9, 9.8), 3.95 (3 H, s).	374.9; ND
H4	 (*S*)-6-cloro-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-	(400 MHz, DMSO): 8.74 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 6.75 (1 H, d, *J* 6.6), 4.44 – 4.38 (1 H, m), 4.08 (2 H, c, *J* 5.2), 3.95 (3 H, s).	374.0; ND

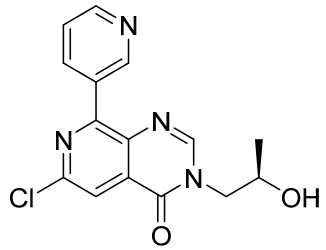
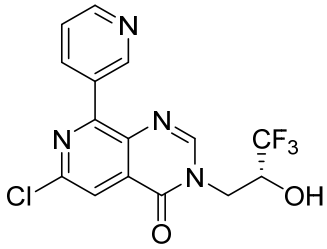
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona		
H5	 6-cloro-3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.75 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 3.99-3.90 (2H, m), 4.15 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 4.48 (1H, s), 5.33 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.46 (1H, s), 7.56 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 8.09 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.42 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.68 (1H, s), 9.21 (1H, s).	345.1; ND
H6		(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.77 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 3.97-3.92 (5H, m), 4.16 (1H, s), 4.49 (1H, s), 5.35 (1H, s), 5.47 (1H, s),	348.0; ND

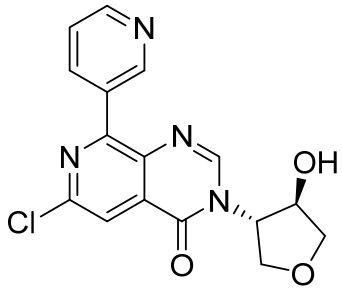
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
	6-cloro-3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	7.76 (1H, s), 8.32 (2H, s), 8.75 (1H, s).	

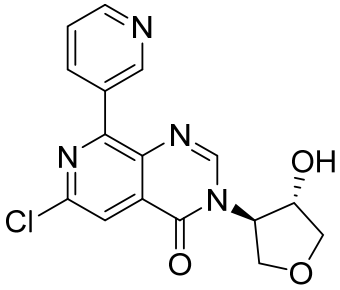
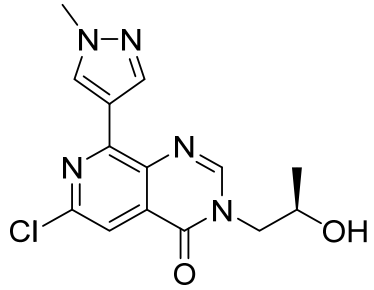
[00169] La **Tabla 17** muestra intermedios que se sintetizaron de acuerdo con la última etapa para la síntesis de **108**

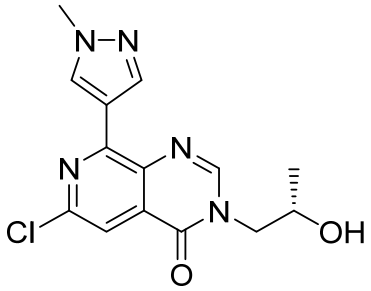
Tabla 17

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
Método C para 99 **L1**	 6-cloro-3-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	ND	344.9
Método C para 99 **L2**		ND	317.1

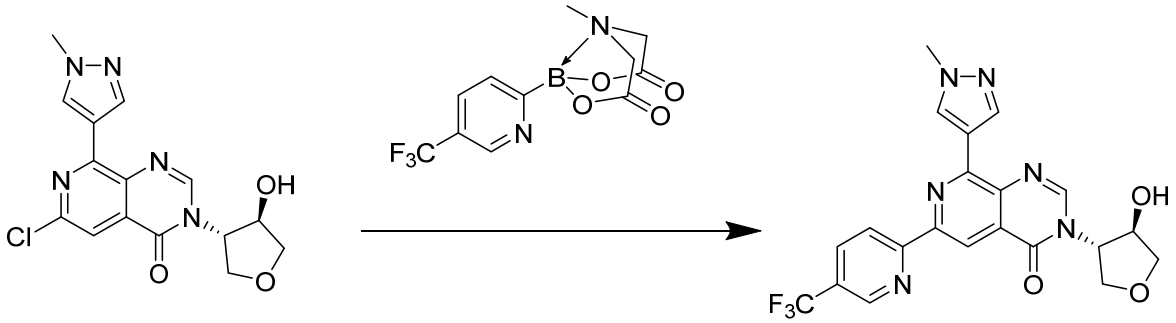
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	(*S*)-6-cloro-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		
Método C para 99 **L3**	 (*R*)-6-cloro-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	ND	317.1
Método C para 99 **L4**		ND	370.9

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	(*R*)-6-cloro-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		
Método C **L5**	 6-Cloro-3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.59 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz), 4.18-4.01 (3H, m), 4.53 (1H, s), 4.93 (1H, s), 5.69 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.40 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.68 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 9.20 (1H, s).	345.0 >95%

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
Método C **L6**	 6-Cloro-3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.59 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz), 4.18-4.01 (3H, m), 4.53 (1H, s), 4.93 (1H, s), 5.69 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.40 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.68 (1H, d, *J* = 4.7 Hz), 9.20 (1H, s).	345.0 >95%
Método C **L7**		^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.12 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 3.70 (1H, dd, *J* = 13.2, 8.7 Hz), 3.93 (4H, s), 4.10 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 5.04 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 7.75 (1H, s),	320.0 >95

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	(*R*)-6-cloro-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona	8.31 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.73 (1H, s).	
Método C **L8**	 (*S*)-6-cloro-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.12 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 3.70 (1H, dd, *J* = 13.2, 8.7 Hz), 3.93 (4H, s), 4.10 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.2 Hz), 5.04 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 7.75 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.72 (1H, s).	320.1; >95

Etapa 3. Método A: Preparación de 3-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (137):

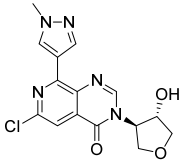
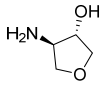
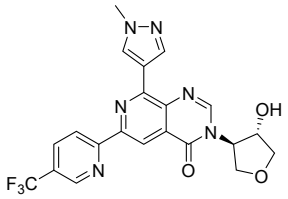


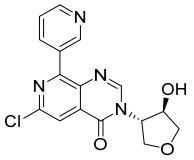
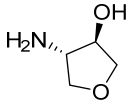
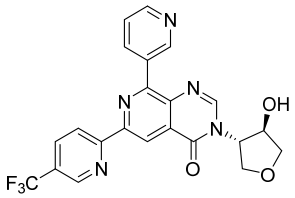
[00170] Se añadieron 6-cloro-3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona (**H1**, 200 mg, 0.575 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil)]paladio (II) [Xphos Pd G1], (22.24 mg, 0.029 mmol) y MIDA éster del ácido 5-trifluorometil-2-piridilborónico (260 mg, 0.863 mmol) al aire en un vial a presión de 10 ml secado a la llama equipado con una barra de agitación. El vial se llenó de nuevo con argón, a continuación se añadió 1-metil-2-pirrolidona (NMP) (4 ml) seguido de dietanolamina (0.055 ml, 0.575 mmol), K_3PO_4 (610 mg, 2.87 mmol) y $Cu(OAc)_2$ (52.2 mg, 0.288 mmol) y el vial se cerró herméticamente con una tapa. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 18 horas. A continuación, el vial se enfrió. A la mezcla de reacción se le añadieron 8 ml de HCl 2 N y la solución resultante se agitó durante 10 min, a continuación se añadió NaOH 1 N (12 ml) y la solución resultante se agitó durante 20 min. El precipitado formado se filtró, se recogió y se secó. La purificación del precipitado por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título 3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-

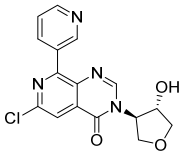
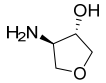
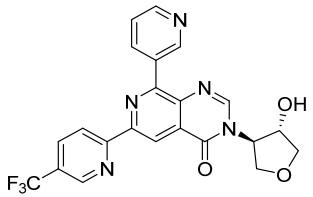
1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona (**137**, 151 mg, 57 % de rendimiento). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.64 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 3.98 (4H, s), 4.15 (3H, s), 4.20 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 4.57 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.75 (2H, s), 8.39 (3H, d, *J* = 11.3 Hz), 8.55 (1H, s), 8.87-8.81 (4H, m), 9.14 (1H, s); MS (m/z): 459.1 $[M+H]^+$; >99% pureza.

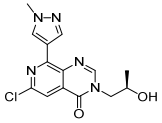
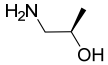
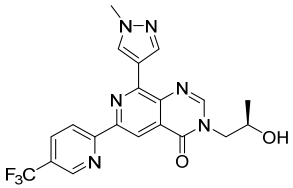
[00171] La **Tabla 18** enumera compuestos que se prepararon a través de un procedimiento similar al descrito para **137**, reemplazando los reactantes 6 y 7 por los grupos indicados.

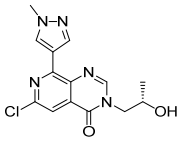
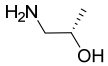
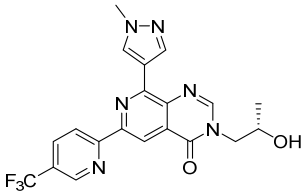
Tabla 18

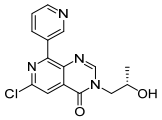
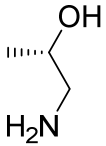
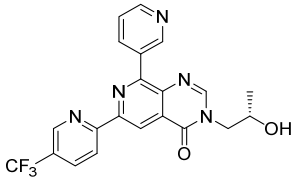
Compuesto N.°	Intermedio	Reemplazo del reactante 8	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
138	 **H2**		 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.63 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.98 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.23-4.19 (1H, m), 4.57 (1H, s), 5.01 (1H, s), 5.75 (1H, s), 8.40 (2H, s), 8.56 (1H, s), 8.85 (3H, dd, *J* = 14.3, 8.1 Hz), 9.15 (1H, s).	459.1; >99

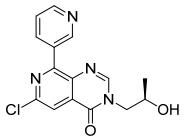
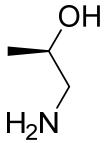
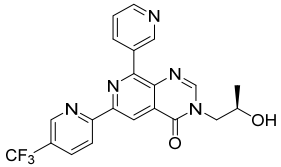
Compuesto N.°	Intermedio	Reemplazo del reactante 8	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
139	 **L5**		 3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.62 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz), 4.21-4.06 (3H, m), 4.57 (1H, s), 5.00 (1H, s), 5.71 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 7.60 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz), 8.41-8.39 (2H, m), 8.57 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.74-8.69 (2H, m), 9.06 precurso(1H, s), 9.16 (1H, s), 9.36 (1H, s).	456.1; >98

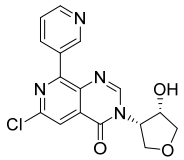
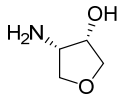
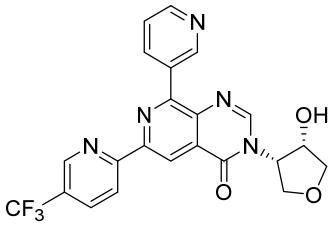
Compuesto N.°	Intermedio	Reemplazo del reactante 8	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
140	 **L6**		 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.61 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz), 4.21-4.06 (3H, m), 4.57 (1H, s), 5.00 (1H, s), 5.71 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz), 8.40-8.38 (2H, m), 8.57 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.74-8.69 (2H, m), 9.06 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.36 (1H, s).	456.1; >99

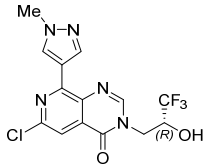
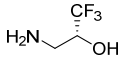
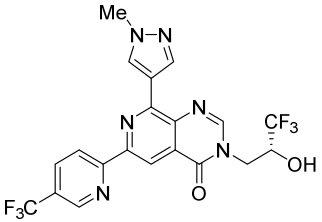
Compuesto N.°	Intermedio	Reemplazo del reactante 8	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
141	 **L7**		 (*R*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.15 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 3.73 (1H, dd, *J* = 13.2, 8.7 Hz), 3.97 (3H, s), 4.15 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 5.06 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 8.36 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.45 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.81 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.84 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 9.12 (1H, s).	431.1 >99

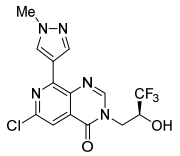
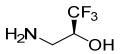
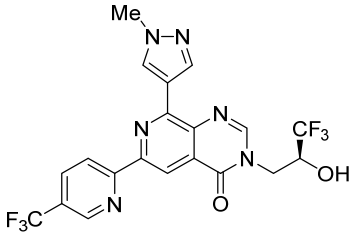
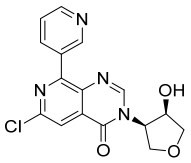
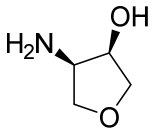
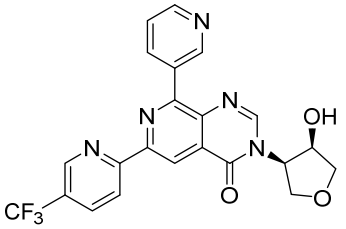
Compuesto N.°	Intermedio	Reemplazo del reactante 8	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
142	 **L8**		 (*S*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.15 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 3.73 (1H, dd, *J* = 13.3, 8.7 Hz), 3.97 (3H, s), 4.15 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 5.05 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 8.36 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.44 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.79 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.83 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 9.11 (1H, s).	431.1 >99

Compuesto N.°	Intermedio	Reemplazo del reactante 8	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
143	 **L2**		 (*S*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 13.6, 8.9 Hz), 4.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.30 (1H, dd, J = 13.6, 3.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.35 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.73 (2H, dd, J = 8.1, 4.3 Hz), 9.01 (1H, s), 9.17 (1H, s),	428.1; 98%

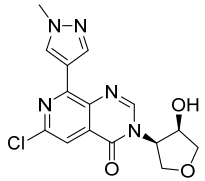
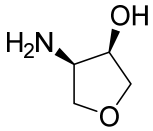
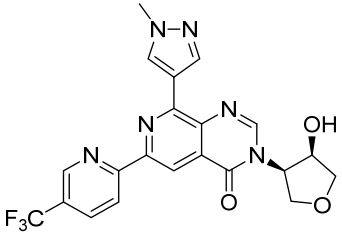
Compuesto N.°	Intermedio	Reemplazo del reactante 8	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
				9.41 (1H, s).	
144	 **L3**		 (*R*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 13.6, 8.9 Hz), 4.14 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 13.6, 3.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.33 (1H, s), 8.69-8.64 (2H, m), 8.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.98 (1H, s), 9.11 (1H,	428.1; 99%

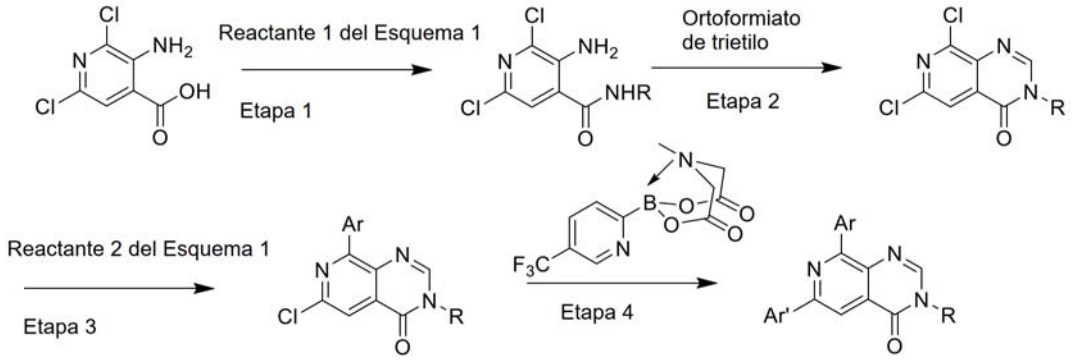
Compuesto N.°	Intermedio	Reemplazo del reactante 8	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
				s), 9.43 (1H, s).	
145	 **L1**		 3-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.78 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.02-3.92 (2H, m), 4.19 (1H, dd, J = 9.8, 5.9 Hz), 4.52 (1H, s), 5.40 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.47 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 8.41-8.39 (2H, m), 8.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.75-8.69 (2H, m), 9.07 (1H,	456.1; 97%

Compuesto N.°	Intermedio	Reemplazo del reactante 8	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
				s), 9.16 (1H, s), 9.37 (1H, s).	
146	 **H3**		 (*S*)-3-(2-hidroxipropil)-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 9.12 (1 H, s), 8.81 (3 H, t, *J* 9.7), 8.53 (2 H, d, *J* 6.3), 8.37 (1 H, dd, *J* 8.4, 1.8), 6.78 (1 H, d, *J* 6.4), 4.50 – 4.39 (2 H, m), 4.07 (1 H, dd, *J* 14.2, 9.9), 3.98 (3 H, s).	485.1 99.1

Compuesto N.°	Intermedio	Reemplazo del reactante 8	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
147	 **H4**		 (*S*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 9.13 (1 H, s), 8.82 (3 H, t, *J* 9.5), 8.53 (2 H, d, *J* 6.0), 8.37 (1 H, dd, *J* 8.3, 1.8), 6.80 (1 H, d, *J* 6.0), 4.50 – 4.40 (2 H, m), 4.07 (1 H, dd, *J* 14.0, 10.0), 3.98 (3 H, s).	485.1 97.6
148	 **H5**			(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.77 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.02-3.92 (2H, m),	456.1; 99%

Compuesto N.°	Intermedio	Reemplazo del reactante 8	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
			3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	4.19 (1H, dd, J = 9.7, 5.9 Hz), 4.51 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.40 (1H, c, J = 6.6 Hz), 5.48 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.9, 4.8 Hz), 8.40 (2H, s), 8.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.75-8.69 (2H, m), 9.07 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.37 (1H, s).	

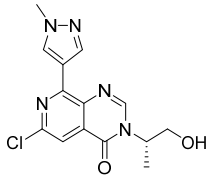
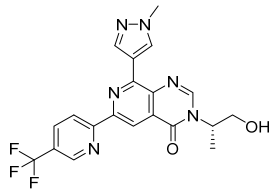
Compuesto N.°	Intermedio	Reemplazo del reactante 8	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
149	 **H6**		 3-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.79 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.01-3.90 (6H, m), 4.20 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz), 4.52 (2H, s), 5.41 (1H, c, *J* = 6.5 Hz), 5.50 (1H, s), 8.36 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.40 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.81 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.86 (2H, d, *J* = 15.4 Hz), 9.12 (1H, s).	459.1; >99%

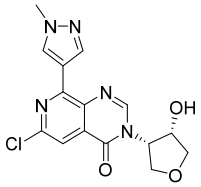
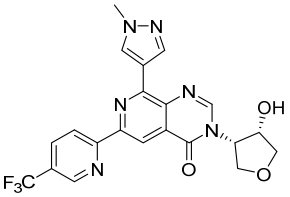


Esquema IV

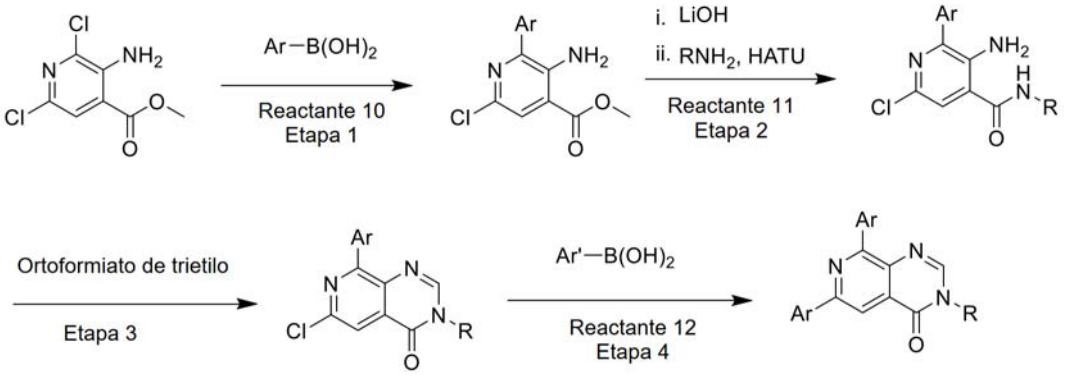
[00172] La **Tabla 19** enumera compuestos que se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento usado en la última etapa para la síntesis de **137**

Tabla 19

Compuesto N.°	Intermedio	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
150	 C10	 (*S*)-3-(1-hydroxypropan-2-yl)-8-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(5-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.43 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.69-3.64 (1H, m), 3.81-3.76 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.91-4.86 (1H, m), 5.10 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz), 8.55 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.82 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.84 (2H, d, *J* = 2.9 Hz), 9.13 (1H, s).	431.2;98

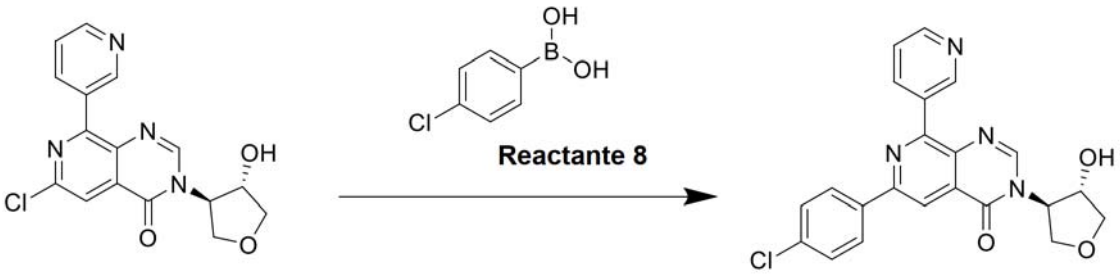
Compuesto N.°	Intermedio	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
151	 C33	 3-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.80 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.03-3.93 (5H, m), 4.21 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 4.56-4.52 (1H, m), 5.43 (1H, c, *J* = 6.5 Hz), 5.50 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 8.38 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.42 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.83 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.87 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.14 (1H, s)	459.1; 98

[00173] Los compuestos abarcados en la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento expuesto en el **Esquema V** y descrito en los Ejemplos del presente documento a continuación.



Esquema V

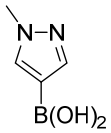
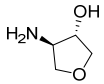
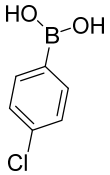
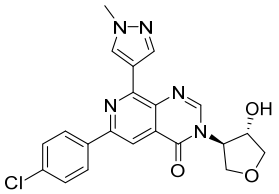
Preparación de 6-(4-clorofenil)-3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona 18 (152):

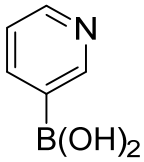
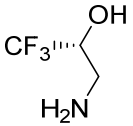
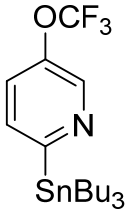
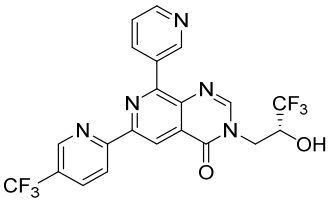


[00174] **152** se sintetizó de acuerdo con la etapa 4 para la síntesis de **1**. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 3.63 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz), 4.07 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz), 4.22-4.13 (2H, m), 4.58 (1H, s), 5.00 (1H, s), 5.70 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 7.60 (3H, m), 8.32 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.37 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.34 (1H, s); MS (m/z): 421.1 $[M+H]^+$; >98% pureza.

[00175] La **Tabla 20** enumera compuestos que se prepararon a través de un procedimiento similar al descrito para **152**, reemplazando los reactantes 6, 7 y 8 por los grupos indicados.

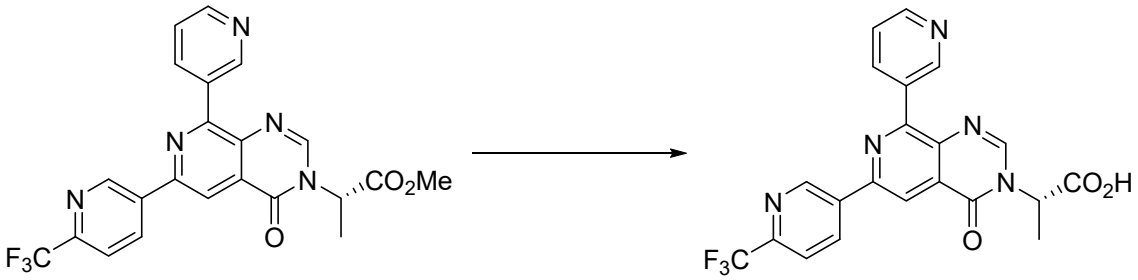
Tabla 20

Compuesto N.°	Reactante 6 reemplazo	Reemplazo del reactante 7	Reactante 8 reemplazo	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
153				 6-(4-clorofenil)-3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.65 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz), 3.98 (3H, s), 4.24-4.12 (3H, m), 5.72 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 7.60 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.33 (2H, d, *J* = 2.9 Hz), 8.37 (2H, d, *J* = 11.7 Hz), 8.51 (1H, s), 8.83 (1H, s).	424.1; >99

Compuesto N.°	Reactante 6 reemplazo	Reemplazo del reactante 7	Reactante 8 reemplazo	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
154				 (*R*)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 3.99 (1H, dd, J = 13.7, 9.7 Hz), 4.46 (1H, s), 4.62 (1H, d, J = 14.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.39 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.73 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.01 (1H, s), 9.14 (1H, s),	481.9; 97

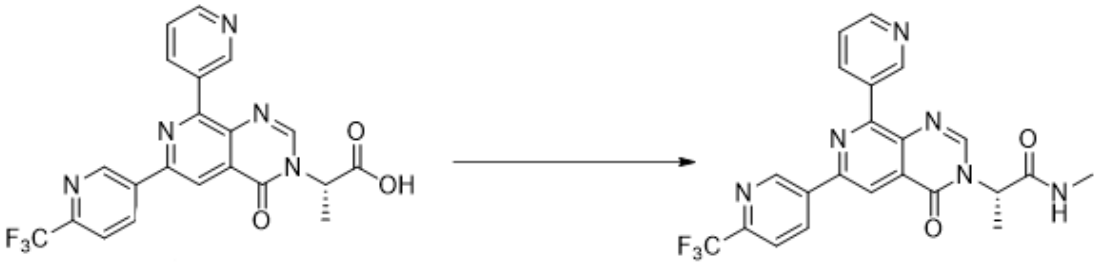
Compuesto N.°	Reactante 6 reemplazo	Reemplazo del reactante 7	Reactante 8 reemplazo	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
					9.41 (1H, s).	

Preparación de ácido (*S*)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)propanoico (155)



[00176] Se disolvió (*S*)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4*H*)-il)propanoato de metilo (**127**, 70 mg, 0.15 mmol) en THF 0.5 y se añadieron gota a gota 0.5 ml de LiOH 1 M. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. Después de la finalización, la solución se acidificó con Amberlite-IR120[H], se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título ácido (*S*)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)propanoico (**155**, 32 mg, 0.073 mmol, 47 % de rendimiento). ^{1}H-RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.76 (3H, d, J = 7.5 Hz), 5.42 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.46 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.77-8.75 (2H, m), 8.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.43 (1H, s), 9.56 (1H, s). MS (m/z): 442.1 [M+H]. Pureza: 99%.

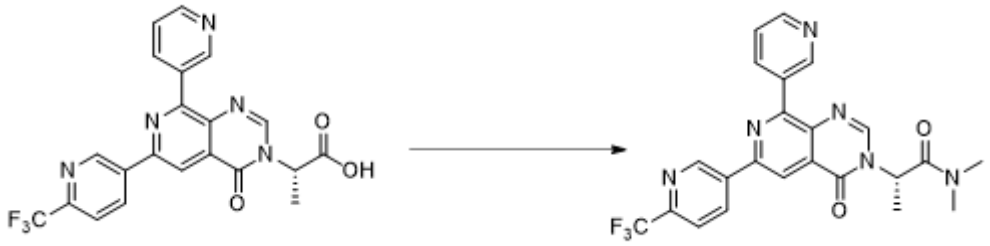
Preparación de (*S*)-N-metil-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4*H*)-il)propanamida (156)



155

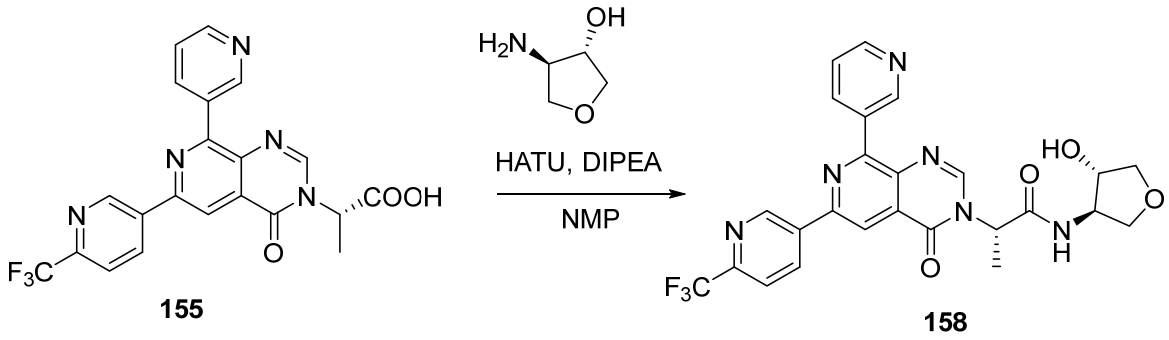
[00177] Se disolvieron ácido (*S*)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)propanoico (**155**, 150 mg, 0.34 mmol) y clorhidrato de metilamina (35 mg, 0.51 mmol) en 1.1 ml de NMP anhidro. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.18 ml, 1.02 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió HATU (155 mg, 0.408 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. Después de la finalización, la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat., salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el compuesto del título (*S*)-N-metil-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4*H*)-il)propanamida (**156**, 94 mg, 0.21 mmol, 61 % de rendimiento). ^{1}H-RMN(CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.78 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.79 (3H, s), 5.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 5.0 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.74-8.73 (2H, m), 8.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.43 (1H, s), 9.55 (1H, s). MS (m/z): 455.1 [M+H]. Pureza: 99%.

Preparación de (*S*)-*N*,*N*-dimetil-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)propenamida (157)



[00178] **157** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento informado para **156**. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.66 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.87 (3H, s), 3.19 (3H, s), 5.88 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.9, 4.7 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.59-8.57 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.70-8.69 (1H, m), 8.74 (1H, s), 8.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.37 (1H, s), 9.62 (1H, s). MS (m/z): 469.1 [M+H]. Pureza: 99%.

Preparación de (*S*)-*N*-((*3R,4S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-(4-oxo-8-(piridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)propenamida (158)



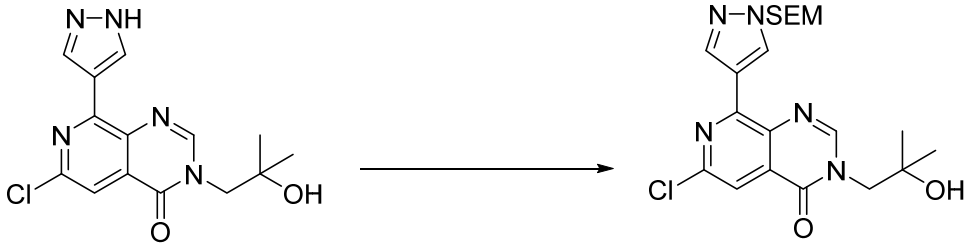
155 158

[00179] **158** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento informado para **138**. ^{1}H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ 1.68 (3H, d, J = 7.3 Hz), 3.53 (2H, dd, J = 17.9, 9.2 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 9.3, 4.4 Hz), 3.91 (1H, t, J = 7.3 Hz), 3.99 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.06 (1H, s), 5.29 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.46-5.40

(1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.58 (2H, t, J = 7.8 Hz), 8.64 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.76 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.38 (1H, s), 9.65 (1H, s). MS (m/z): 527.1 [M+H]. Pureza: >99%

Preparación de 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (159)

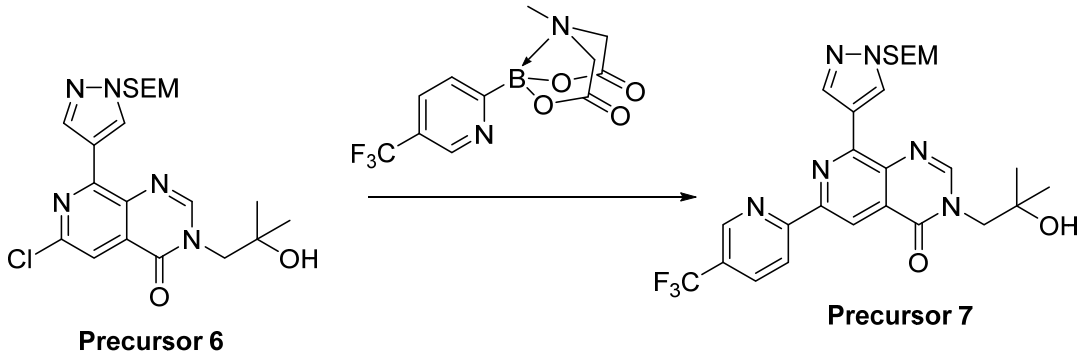
Etapa 1. Preparación de 6-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (Precursor 6)



[00180] Se suspendió 6-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**C23**, 140 mg, 0.44 mmol) en THF anhidro (4.4 ml) y la mezcla se enfrió mediante un baño de hielo-agua. Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 26 mg, 1.10 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min antes de la adición de SEMCl (0.19 ml, 1.10 mmol). Después de la finalización, la reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (25 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal, proporcionando el compuesto del título 6-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**6**, 170 mg, 0.38 mmol, 86 % de

rendimiento). ^{1}H-RMN ($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ_H -0.02 (9H, s), 0.94 (2H, t, J = 8.2 Hz), 1.21 (1H, d, J = 6.1 Hz), 1.33 (6H, s), 3.63 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.10 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.92 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.79 (1H, s). MS (m/z): 450.2 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Preparación de 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (Precursor 7)



[00181] El Precursor 7 se preparó de acuerdo con el procedimiento informado anteriormente. ^{1}H-RMN ($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ_H -0.001 (9H, s), 0.96 (2H, t, J = 8.3 Hz), 1.35-1.32 (6H, m), 2.12 (1H, s), 3.67 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.15 (2H, s), 5.55 (2H, s), 8.10-8.08 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.89 (1H, s), 8.97 (1H, s), 9.09 (1H, s). MS (m/z): 561.2 $[M+H]^+$.

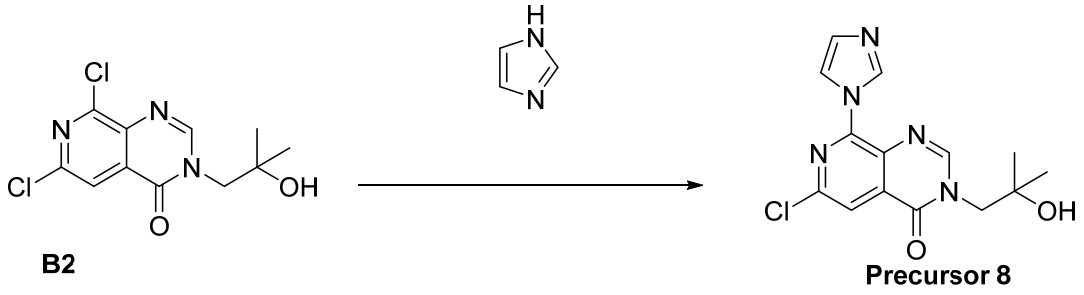
Etapa 3. Preparación de 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (159)



[00182] Se disolvió 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**Precursor 7**, 90 mg, 0.16 mmol) en 1.6 ml de DCM anhidro y la solución se enfrió con un baño de hielo-agua. Se añadió ácido trifluoroacético (0.61 ml, 8.0 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0 °C durante 30 min y se calentó a temperatura ambiente. Después de la finalización, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con NaHCO3 sat., salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal seguida de recristalización en MeOH para proporcionar el compuesto del título 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**159**, 35 mg, 51 % de rendimiento). ^{1}H-RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.27 (6H, s), 4.13 (2H, s), 8.27-8.25 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.81-8.79 (1H, m), 8.90 (1H, s), 8.99-8.97 (2H, m). MS (m/z): 431.1 $[M+H]^+$. Pureza: 98%.

Preparación de 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1*H*-imidazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (160)

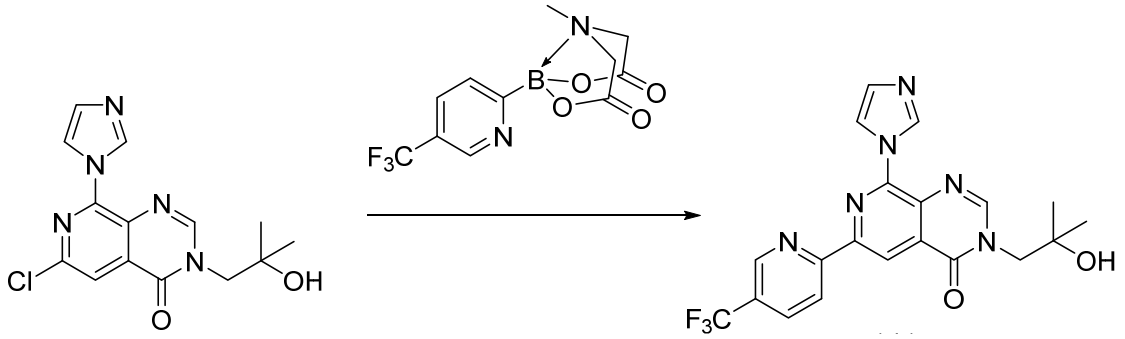
Etapa 1. Preparación de 6-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-imidazol-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (Precursor 8)



B2 Precursor 8

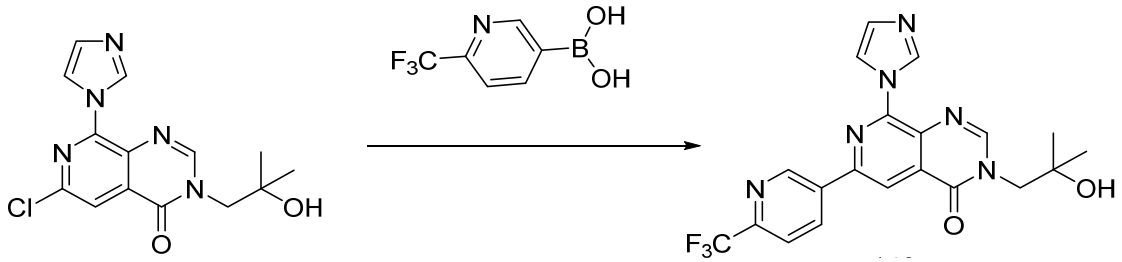
[00183] Un tubo de ensayo con tapón de rosca secado en estufa se cargó con CuI (53 mg, 0.28 mmol), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (134 mg, 0.56 mmol), imidazol (95 mg, 1.4 mmol), 6,8-dicloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**B2**, 400 mg, 1.4 mmol), poli(etilenglicol) (233 mg, 0.07 mmol), Cs_2CO_3 (908 mg, 2.8 mmol) y una barra de agitación magnética. A continuación, se añadió NMP anhidro (7 ml) y el recipiente de reacción se equipó con un tapón de caucho. El recipiente se evacuó y se llenó de nuevo con argón durante 3 ciclos. La mezcla de reacción se calentó a 108 °C durante 2-3 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se filtró a través de un lecho de celite y se eluyó con más cantidad de diclorometano. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ sat., salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el compuesto del título 6-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1*H*-imidazol-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**Precursor 8**, 200 mg, 45 % de rendimiento). ^{1}H-RMN (CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 1.24-1.21 (6H, m), 3.65 (1H, s), 4.13 (1H, s), 7.18 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.11 (1H, s). MS (m/z): 319.9 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Preparación de 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (160)



[00184] El Compuesto **160** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado para **121**. ^{1}H-RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.27 (6H, s), 4.08 (2H, s), 7.11 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.27 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.87 (2H, d, J = 16.9 Hz), 9.06 (1H, s). MS (m/z): 430.9 [M+H]. Pureza: 99%.

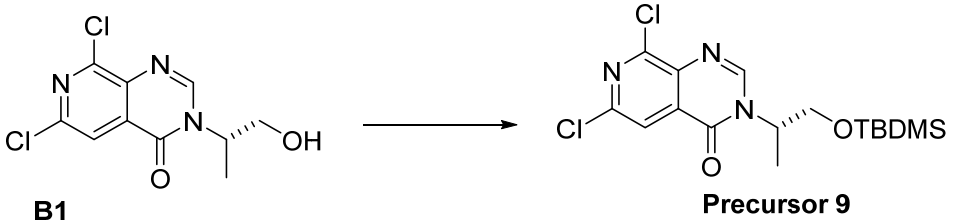
Preparación de 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1*H*-imidazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (161)



[00185] **161** se sintetizó de acuerdo con la etapa 4 para la síntesis de **1**. ^{1}H-RMN (CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 1.30 (6H, s), 4.16 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.40 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.18 (1H, s), 9.51 (1H, s). MS (m/z): 430.9 [M+H]. Pureza: 98%.

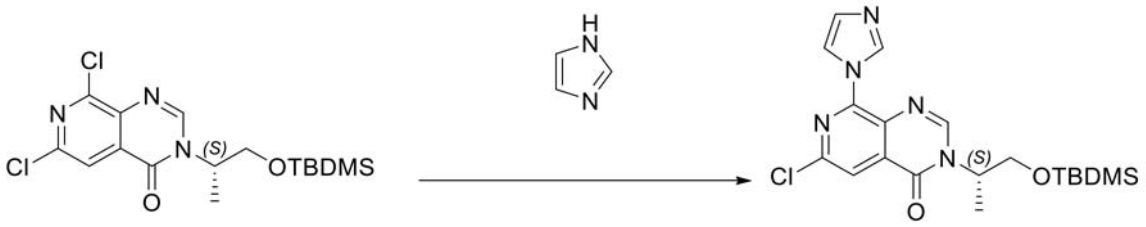
Preparación de (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-imidazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (162).

Etapa 1. Preparación de (S)-3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-6,8-dicloropirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (Precursor 9).



[00186] Se añadió imidazol (99 mg, 1.5 mmol) a una solución de (*S*)-6,8-dicloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**B1**, 200 mg, 0.73 mmol) en DMF anhidra. La solución se enfrió con un baño de hielo-agua y se añadió TBDMSCl (132 mg, 0.88 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 2 horas. Después de la finalización, la reacción se interrumpió con metanol. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ sat. y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (*S*)-3-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-6,8-dicloropirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**Precursor 9**, 280 mg, 99 % de rendimiento). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H -0.07 (6H, d, J = 10.7 Hz), 0.73 (9H, s), 1.41 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.93-3.81 (2H, m), 4.87 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.61 (1H, s). MS (m/z): 387.9 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Preparación de (S)-3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-6-cloro-8-(1H-imidazol-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (P1).

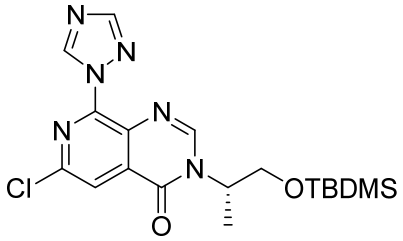
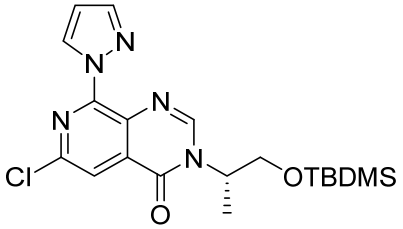


Precursor 9 **Intermedio P1**

[00187] El Intermedio P1 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento informado para la etapa 1 para la síntesis de **160**. MS (m/z): 420.0 [M+H].

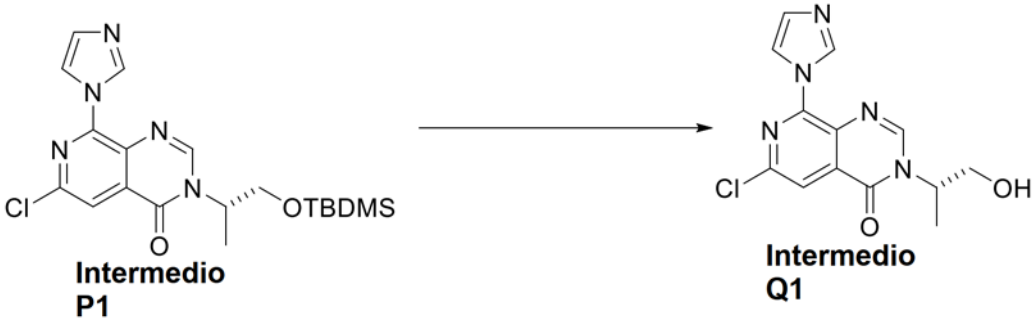
[00188] La **Tabla 21** muestra intermedios sintetizados de acuerdo con la etapa descrita anteriormente.

Tabla 21

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
P2	 (*S*)-3-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-6-cloro-8-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	($CHCl_3$-*d*, 300 MHz): δ_H 0.03 (6H, d, J = 11.3 Hz), 0.87 (9H, s), 1.59 (3H, d, J = 7.9 Hz), 3.91 (2H, s), 5.11 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.40 (1H, s), 9.59 (1H, s).	421.0; ND
P3		($CHCl_3$-*d*, 300 MHz): δ_H 0.03 (6H, d, J = 7.6 Hz), 0.87 (9H, s), 1.58 (3H, m), 3.56-3.48 (1H, m), 3.91-3.89 (2H, m), 6.55-6.54 (1H, m), 7.94	420.0; ND

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
	(*S*)-3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-6-cloro-8-(1*H*-pirazol-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(1H, t, J = 1.4 Hz), 8.10 (1H, t, J = 1.0 Hz), 8.38-8.37 (1H, m), 8.81-8.80 (1H, m)	

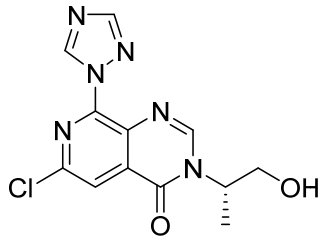
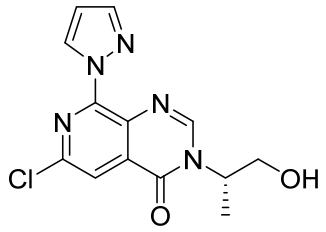
Etapa 3. Preparación de (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (Q1).



[00189] Se disolvió (*S*)-3-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-6-cloro-8-(1*H*-imidazol-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**Intermedio P1**, 460 mg, 1.1 mmol) en THF anhidro (11 ml) y se enfrió con un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF, 1.3 ml, 1.3 mmol) y la solución se agitó durante 10 min. Después de la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se recogió en MeOH, los precipitados se recogieron y se secaron para proporcionar el compuesto del título que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-imidazol-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**Intermedio Q1**, 340 mg, 1.1 mmol, rendimiento cuant.). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.45-1.39 (3H, m), 3.84-3.62 (2H, m), 4.93-4.78 (1H, m), 5.06-5.11 (1H, m), 7.17-7.14 (1H, m), 8.03-8.00 (1H, m), 8.12-8.09 (1H, m), 8.66-8.62 (1H, m), 8.85-8.83 (1H, m). MS (m/z): 305.9 $[M+H]^+$.

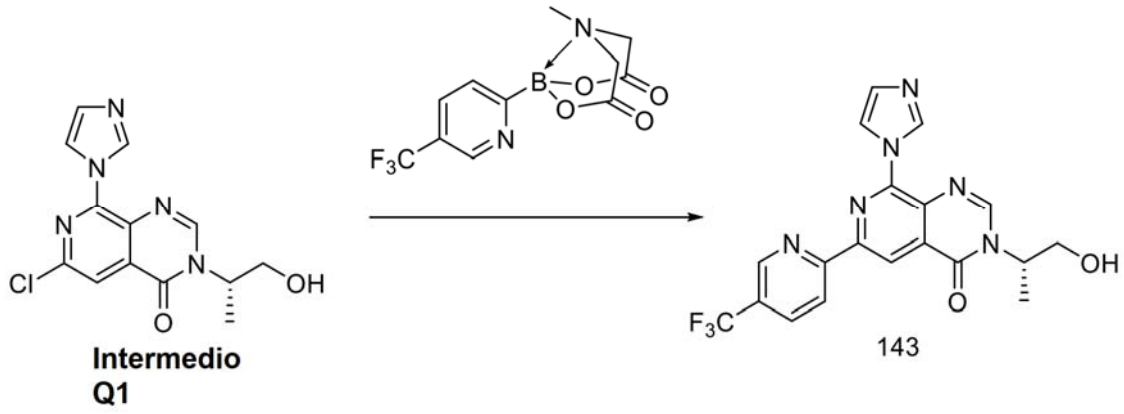
[00190] La **Tabla 22** enumera intermedios sintetizados de acuerdo con la etapa descrita anteriormente.

Tabla 22

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
Q2	 (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.64 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 11.9, 4.2 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 11.9, 6.9 Hz), 5.09-5.04 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.78 (1H, s).	307.0
Q3		^{1}H RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.52-1.35 (3H, m), 3.87-3.70 (2H, m), 4.89-4.73 (1H, m), 6.56-6.49 (1H, m), 7.84-7.76 (1H, m), 8.02-7.95 (1H, m), 8.43-8.32 (1H, m), 8.94-8.85 (1H, m).	306.1

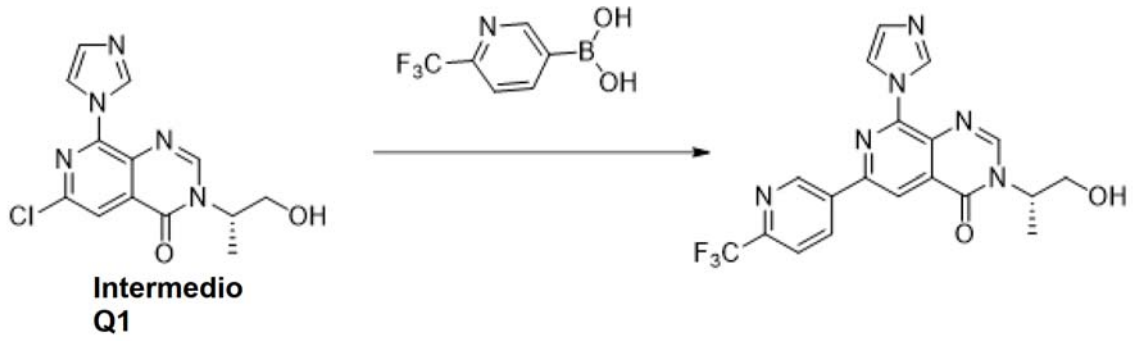
Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
	(*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		

Etapa 4. Preparación de (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1H-imidazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (162).



[00191] **162** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado para **137**. ^{1}H-RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.57 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.87 (1H, dd, J = 11.9, 4.3 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 11.9, 6.9 Hz), 5.01 (1H, td, J = 7.1, 4.4 Hz), 7.19 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.43 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.03 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.19 (1H, s). MS (m/z): 416.9 [M+H]. Pureza: 98%.

Preparación de (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-imidazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (163)

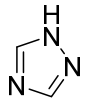
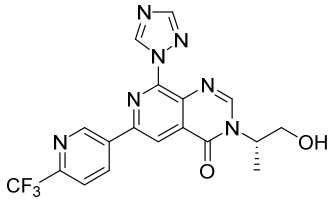


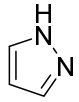
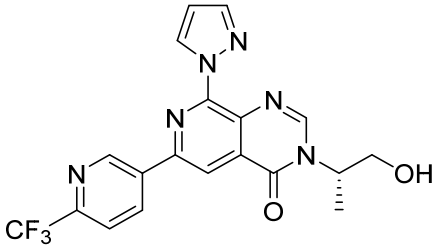
[00192] Se disolvieron (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-imidazol-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**Intermedio Q1**, 85 mg, 0.28 mmol) y ácido 2-trifluorometil-piridin-5-borónico (80 mg, 0.42 mmol) en 2 ml de tolueno-EtOH (2:1) y se añadió carbonato de sodio (118 mg,

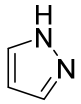
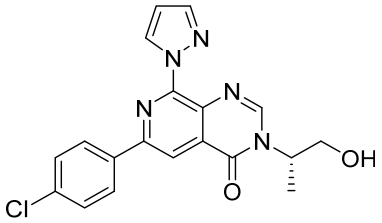
1.1 mmol). La suspensión se desgasificó y se llenó de nuevo con argón (3 ciclos). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (32 mg, 0.028 mmol) y la suspensión se desgasificó y se llenó de nuevo con argón (3 ciclos). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C en una atmósfera de argón y se mantuvo en agitación durante una noche. Después de la finalización, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de fase normal seguida de cristalización en MeOH, proporcionando el compuesto del título (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-imidazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**163**, 52 mg, 45 % de rendimiento). ^{1}H-RMN (CH_3OH-d_4, 300 MHz): δ_H 0.08 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.47-2.38 (2H, m), 3.53 (1H, s), 5.69 (1H, s), 6.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.91 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, s), 8.03 (1H, s). MS (m/z): 416.9 [M+H], Pureza: 99%.

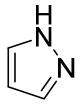
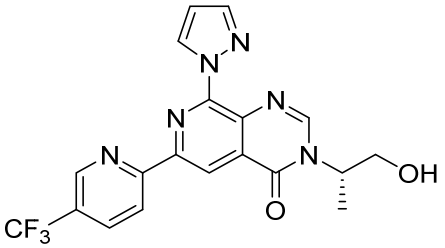
[00193] La **Tabla 23** enumera compuestos que se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento sintético informado para **163**, reemplazando el reactante en la etapa 2.

Tabla 23

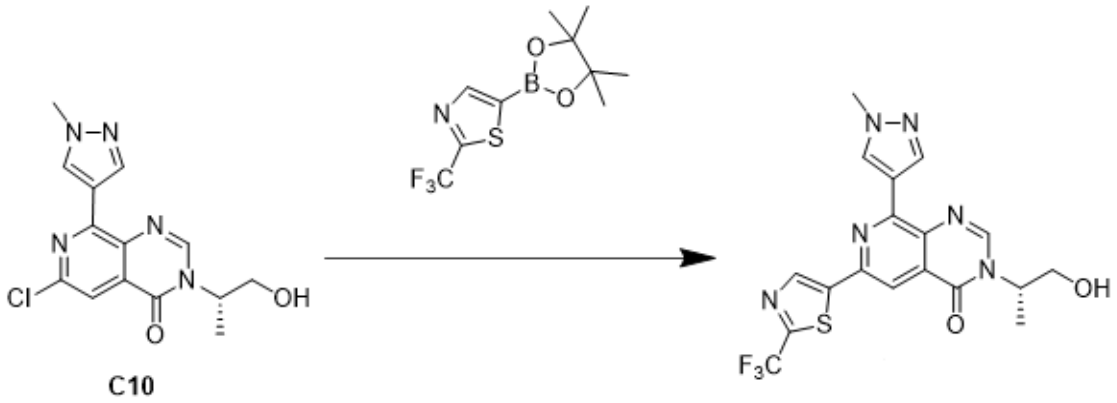
Compuesto N.°	Reemplazo de reactante para la etapa 2	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
164		 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 0.81 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.09-3.05 (1H, m), 3.19-3.14 (1H, m), 4.31-4.26 (1H, m), 4.48 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.47-7.44 (1H, m), 7.75-7.74 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.27-8.25 (2H, m), 8.81-8.80 (1H, m), 8.97 (1H, s).	418.1; 98%

Compuesto N.°	Reemplazo de reactante para la etapa 2	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
165		 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.44 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.68 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.80 (1H, s), 5.10 (1H, d, J = 5.9 Hz), 5.81 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.63 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.61 (1H, s), 8.75 (2H, d, J = 12.6 Hz), 8.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.59 (1H, s).	417.1, 98%

Compuesto N.°	Reemplazo de reactante para la etapa 2	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
166		 (*S*)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.55 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.9, 4.2 Hz), 3.96 (1H, dd, J = 11.9, 6.9 Hz), 5.01-4.96 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, s), 8.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.44 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.86 (1H, s).	382.1; 99%

Compuesto N.°	Reemplazo de reactante para la etapa 2	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
167		 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-1-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.68 (1H, s), 3.78 (1H, s), 4.90 (1H, s), 5.10 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.61 (2H, d, J = 11.1 Hz), 8.74 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.16 (1H, s).	417.1; 99%

Preparación de (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (168).

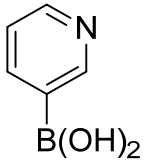
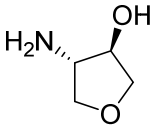
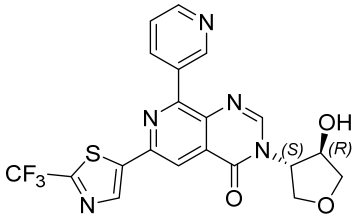


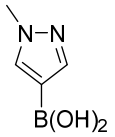
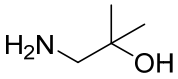
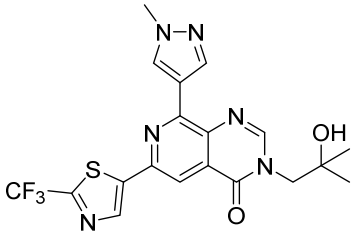
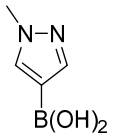
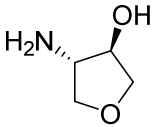
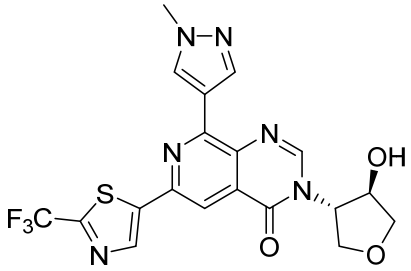
C10

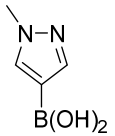
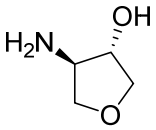
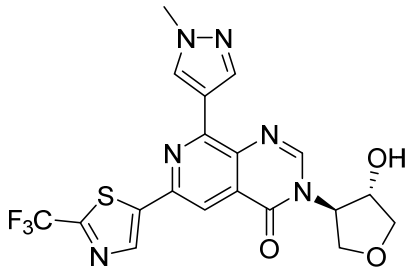
[00194] Se disolvieron (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**C10**, 100 mg, 0.313 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)tiazol (96.0 mg, 0.344 mmol) en dioxano. A la solución se le añadieron $Pd(OAc)_2$ (7.02 mg, 0.031 mmol), trifenilfosfina (16.4 mg, 0.063 mmol) y K_3PO_4 (266 mg, 1.25 mmol). La suspensión se desgasificó y se llenó de nuevo con argón (3 ciclos). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**168**, 28 mg, 20 % de rendimiento). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.45 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.71-3.66 (1H, m), 3.82-3.77 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.92-4.87 (1H, m), 5.10 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 8.45 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.03 (1H, s). MS (m/z): 437.1 $[M+H]^+$; 98% pureza.

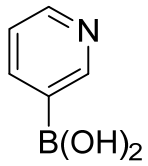
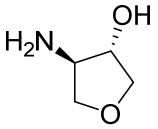
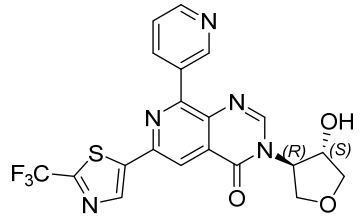
[00195] La **Tabla 24** enumera compuestos que se sintetizaron de acuerdo con el Esquema sintético V en donde la etapa se realiza de acuerdo con el procedimiento informado para **168.**

Tabla 24

Compuesto N.°	Reactante 6 reemplazo	Reemplazo del reactante 7	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
169			 3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 3.77 (1H, dd, J = 10.0, 3.1 Hz), 4.31-4.21 (3H, m), 4.61 (1H, s), 5.06 (1H, s), 7.60 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.35 (1H, s), 8.70-8.64 (4H, m), 9.37 (1H, s).	433.9; 99%

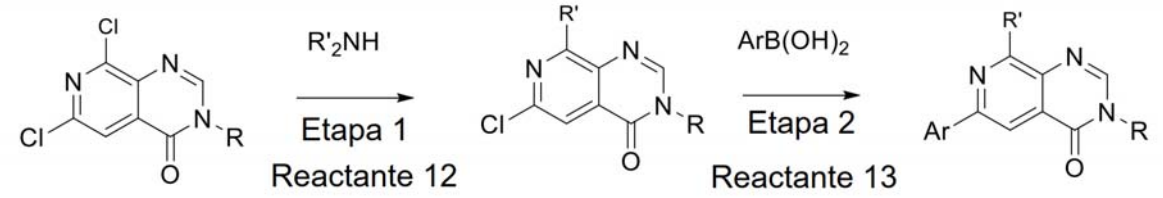
Compuesto N.°	Reactante 6 reemplazo	Reemplazo del reactante 7	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
170			 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.14 (6H, s), 3.95 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.90 (1H, s), 8.41 (2H, s), 8.50 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.00 (1H, s).	451.1; 93%
171				(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.63 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz), 3.94 (3H, s),	465.0; >98%

Compuesto N.°	Reactante 6 reemplazo	Reemplazo del reactante 7	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
			3-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	4.21-4.09 (3H, m), 4.56 (1H, s), 4.97 (1H, s), 5.70 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 8.38 (2H, d, *J* = 15.4 Hz), 8.48 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.01 (1H, s).	
172				(DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 3.62 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 3.95 (3H, s), 4.20-4.11 (3H, m), 4.56 (1H, s), 4.97	465.1; >99%

Compuesto N.°	Reactante 6 reemplazo	Reemplazo del reactante 7	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
			3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(1H, s), 5.71 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 8.37 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.02 (1H, s).	
173			 3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-8-(piridin-3-il)-6-	(DMSO-d_6, 400 MHz): 3.61 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz), 4.06 (1H, dd, *J* = 10.1, 4.0 Hz), 4.21-4.12 (2H, m), 4.57 (1H, s),	462.1; >98%

Compuesto N.°	Reactante 6 reemplazo	Reemplazo del reactante 7	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
			(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	4.97 (1H, s), 5.71 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 7.58 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.69 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.27 (1H, s).	

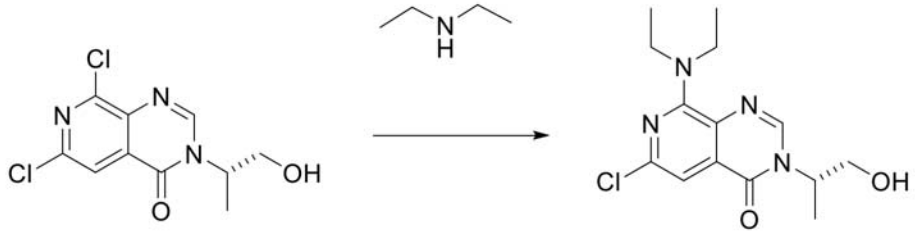
[00196] Los compuestos abarcados en la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento expuesto en el Esquema V y descrito en los Ejemplos del presente documento a continuación.



Esquema V

Preparación de (S)-8-(dietilamino)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (174)

Etapa 1. Preparación de (S)-6-cloro-8-(dietilamino)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (Intermedio S1)



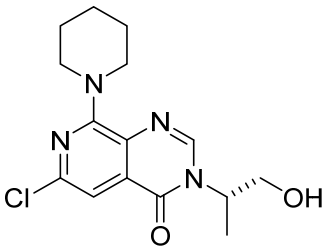
B1 **Intermedio S1**

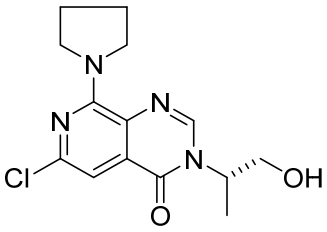
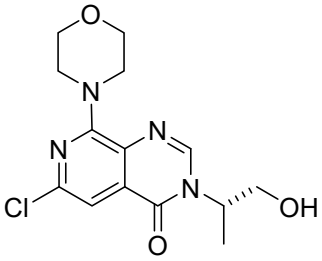
[00197] Se añadió dimetilformamida (2.0 ml) a (*S*)-6,8-dicloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**B1**, 0.200 g, 0.73 mmol) y carbonato de potasio (0.403 g, 2.92 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió dietilamina (0.0586 g, 0.803 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se repartió con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del

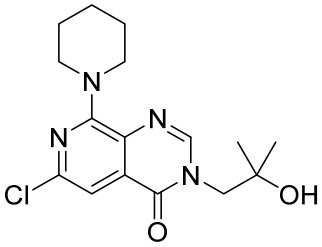
título (*S*)-6-cloro-8-(dietilamino)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**Intermedio S1**, 0.062 g, 27 % de rendimiento). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.21 (6H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.37 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.64-3.60 (1H, m), 3.83-3.75 (5H, m), 4.82-4.76 (1H, m), 5.04 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 7.03 (1H, s), 8.32 (1H, s); MS (m/z): 311.1 $[M+H]^+$.

[00198] La **Tabla 25** enumera intermedios sintetizados de acuerdo con la etapa descrita anteriormente.

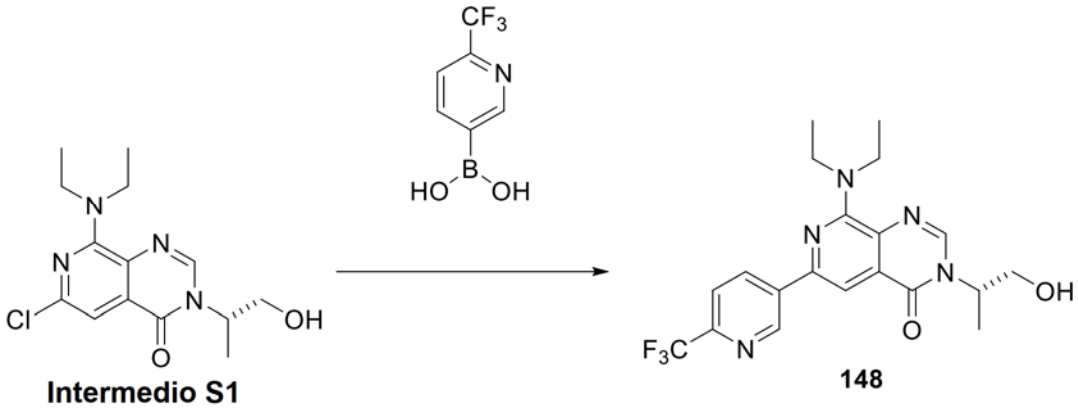
Tabla 25

Nombre del intermedio	**Estructura y nombre**	**^{1}H-RMN**	**MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)**
S2	 (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.37 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.64 (6H, s a), 3.64-3.59 (1H, m), 3.77-3.71 (1H, m), 3.88-3.85 (4H, m), 4.83-4.77 (1H, m), 5.04 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 7.17 (1H, s), 8.38 (1H, s).	323.0

S3	 (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(pirrolidin-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.37 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.91-1.90 (4H, m), 3.64-3.59 (1H, m), 3.84-3.74 (5H, m), 4.83-4.78 (1H, m), 5.04 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 6.97 (1H, s), 8.31 (1H, s).	309.1
S4	 (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-morfolinopirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.37 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.64-3.59 (1H, m), 3.75-3.71 (5H, m), 3.90 (4H, t, *J* = 4.5 Hz), 4.83-4.78 (1H, m), 5.04 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 7.27 (1H, s), 8.41 (1H, s).	325.1

S5	 6-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.10 (6H, s), 1.64 (6H, s), 3.86 (4H, s), 3.94 (2H, s), 4.84 (1H, s), 7.18 (1H, s), 8.20 (1H, s).	337.1

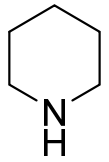
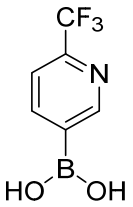
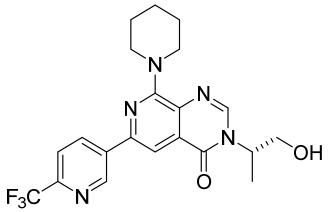
Etapa 2. Preparación de (S)-8-(dietilamino)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (174)

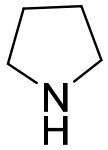
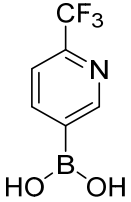
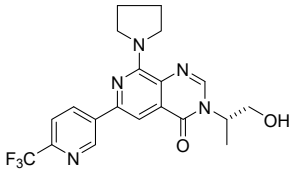


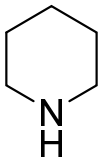
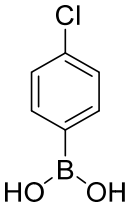
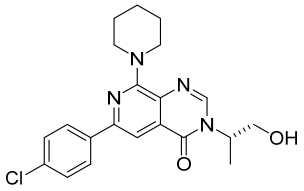
[00199] La etapa anterior para preparar **174** se realizó de acuerdo con el procedimiento informado para la última etapa **1.**

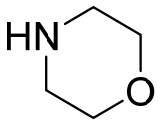
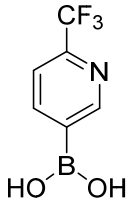
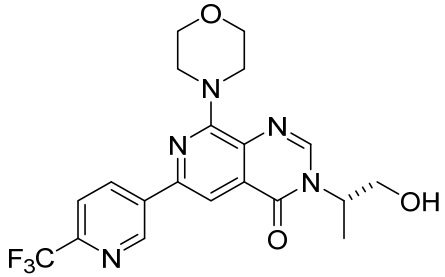
[00200] La **Tabla 26** enumera compuestos que se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento sintético informado para **174,** reemplazando los reactantes para la etapa 1 y la etapa 2.

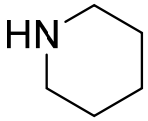
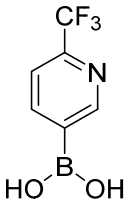
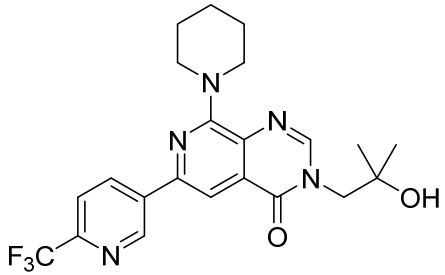
Tabla 26

Compuesto N.°	Reemplazo de reactantes de la etapa 1	Reemplazo de reactantes de la etapa 2	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
175			 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piperidin-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.41 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.69 (6H, s), 3.65 (1H, dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz), 3.78 (1H, dd, *J* = 11.9, 6.8 Hz), 3.93 (4H, s), 4.89-4.84 (1H, m), 5.05 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 8.01-7.98 (2H, m), 8.46 (1H, s), 8.74	434.1; 98

Compuesto N.°	Reemplazo de reactantes de la etapa 1	Reemplazo de reactantes de la etapa 2	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
				(1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.47 (1H, s).	
176			 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(pirrolidin-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.41 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.96-1.93 (4H, m), 3.69-3.64 (1H, m), 3.83-3.77 (1H, m), 3.98-3.95 (4H, m), 4.91-4.83 (1H, m), 5.06 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 7.82 (1H, s), 7.98 (1H, d, *J* = 8.2	420.1; 98

Compuesto N.°	Reemplazo de reactantes de la etapa 1	Reemplazo de reactantes de la etapa 2	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
				Hz), 8.38 (1H, s), 8.74 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.48 (1H, s).	
177			 (*S*)-6-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.40 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.68 (6H, s), 3.68-3.64 (1H, m), 3.81-3.75 (1H, m), 3.89 (4H, s), 4.89-4.84 (1H, m), 5.05 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 7.55-7.53 (2H, m), 7.83 (1H,	399.0; 98

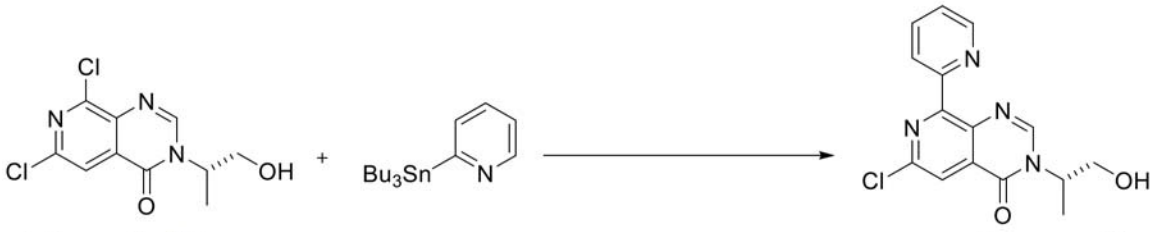
Compuesto N.°	Reemplazo de reactantes de la etapa 1	Reemplazo de reactantes de la etapa 2	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
				s), 8.15 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.41 (1H, s).	
178			 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-morfolino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.41 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.68-3.63 (1H, m), 3.81-3.74 (5H, m), 3.95 (4H, d, *J* = 5.0 Hz), 4.89-4.84 (1H, m), 5.07 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 8.3 Hz),	436.2; >99

Compuesto N.°	Reemplazo de reactantes de la etapa 1	Reemplazo de reactantes de la etapa 2	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) [M+H]$^+$; Pureza (%)
			il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	8.10 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.50 (1H, s).	
179			 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-(piperidin-1-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.13 (6H, s), 1.69 (6H, s), 3.92 (4H, s), 4.00 (2H, s), 4.87 (1H, s), 8.03-7.98 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.75 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 9.48 (1H, s).	448.2; 99

Compuesto N.°	Reemplazo de reactantes de la etapa 1	Reemplazo de reactantes de la etapa 2	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
			il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		

Preparación de (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (180)

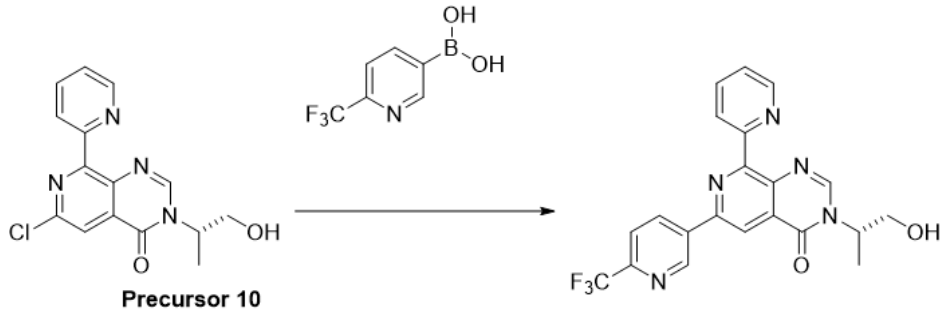
Etapa 1. Preparación de (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (Precursor 10)



Intermedio B1 Precursor 10

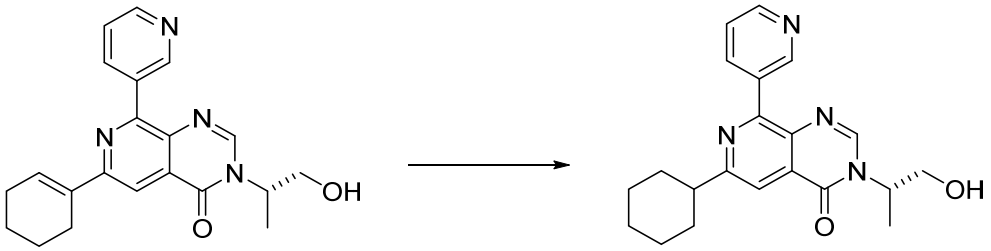
[00201] Se disolvió (*S*)-6,8-dicloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**Intermedio B1**, 200 mg, 0.73 mmol) en tolueno y se desgasificó antes de la adición de $PdCl_2$ (2.62 mg, 0.015 mmol), CsF (0.222 g, 1.46 mmol), CuI (0.056 g, 0.292 mmol), fosfina de butilo tri-terciario (0.292 µl, 0.292 mmol, 1.0 M en THF) y 2-(tributilestannil)piridina (0.348 mg, 0.803 mmol). La solución se desgasificó de nuevo y se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**Precursor 10**, 55.6 mg, 24 % de rendimiento). ^{1}H-RMN ($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ_H 1.34 (3H, m), 3.92 (2H, t, *J* = 4.4 Hz), 5.07-5.00 (1H, m), 7.41 (1H, dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz), 7.89-7.82 (1H, m), 8.03-7.98 (1H, m), 8.19-8.19 (1H, m), 8.34 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 8.90-8.83 (1H, m); MS (m/z): 316.9 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Preparación de (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-2-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (180)



[00202] La etapa anterior para preparar **180** se realizó de acuerdo con el procedimiento informado para la última etapa de **1**. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.44-1.40 (3H, m), 3.79-3.64 (2H, m), 4.91 (1H, s), 5.09-5.04 (1H, m), 7.55-7.50 (1H, m), 7.92-7.89 (1H, m), 7.99-7.95 (1H, m), 8.07-8.02 (1H, m), 8.51 (1H, t, *J* = 0.9 Hz), 8.77-8.74 (1H, m), 8.81 (1H, t, *J* = 0.8 Hz), 8.89-8.85 (1H, m), 9.60-9.58 (1H, m); MS (m/z): 427.9 $[M+H]^+$; 99% pureza.

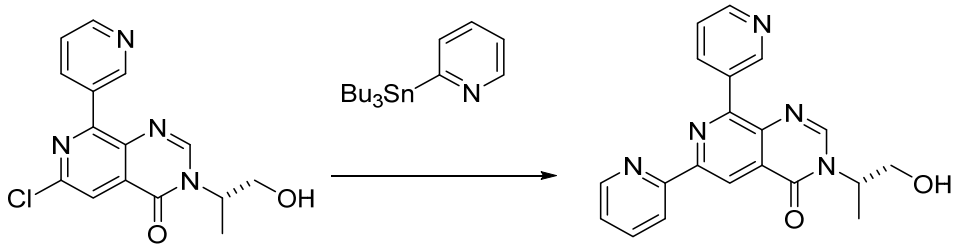
Preparación de (*S*)-6-ciclohexil-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (181)



[00203] Se disolvieron (*S*)-6-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**77**, 76.2 mg, 0.210 mmol) y PtO_2 (4.77 mg, 0.021 mmol) en EtOH (3 ml). La suspensión se desgasificó, se llenó de nuevo con argón y se purgó con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró y se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar (***S***)-6-ciclohexil-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-***d***]pirimidin-4(3***H***)-ona (**181**, 46.0 mg, 60 % de rendimiento). ^{1}H-RMN ($CHCl_3$-***d***, 300 MHz): δ 1.81-1.29 (9H, m), 1.93-1.87 (2H, m), 2.06 (2H, d, ***J*** = 12.5 Hz), 2.95-2.85 (1H, m), 3.98 (2H, d, ***J*** = 4.6 Hz), 5.06-4.97 (1H, m), 7.38 (1H, dd, ***J*** = 7.8, 4.7 Hz), 7.91 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.41 (1H, d, ***J*** = 8.0 Hz), 8.61 (1H, s), 9.34 (1H, s); MS (m/z): 365.0 $[M+H]^+$; 99% pureza.

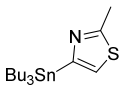
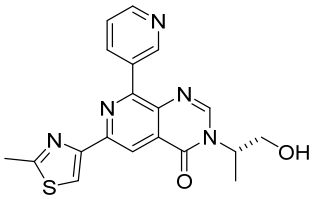
Preparación de (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(piridin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (182)



[00204] La etapa anterior se realizó de acuerdo con el procedimiento informado para la etapa 1 para la síntesis de **180** para proporcionar (***S***)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(piridin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-***d***]pirimidin-4(3***H***)-ona (**182**). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 1.43 (3H, d, ***J*** = 7.0 Hz), 3.84-3.64 (2H, m), 4.91 (1H, m), 5.07 (1H, t, ***J*** = 5.6 Hz), 7.50 (1H, ddd, ***J*** = 7.4, 4.8, 1.2 Hz), 7.59 (1H, dd, ***J*** = 7.9, 4.8 Hz), 8.00 (1H, td, ***J*** = 7.8, 1.7 Hz), 8.60-8.54 (3H, m), 8.69 (1H, dd, ***J*** = 4.8, 1.7 Hz), 8.77-8.75 (1H, m), 9.02 (1H, s), 9.36 (1H, s); MS (m/z): 360.0 $[M+H]^+$; 99% pureza.

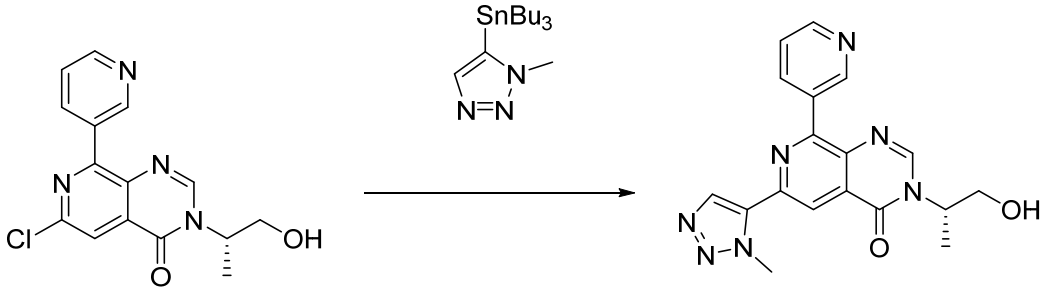
[00205] La **Tabla 27** enumera compuestos que se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento sintético informado para **180**.

Tabla 27

Compuesto N.°	Reemplazo de reactante	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
183		 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metiltiazol-4-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.42 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.79 (3H, s), 3.69-3.64 (1H, m), 3.82-3.76 (1H, m), 4.93-4.87 (1H, m), 5.07 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz), 8.30 (1H, s), 8.56-8.54 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.68 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz), 9.33 (1H, d, *J* = 2.2 Hz).	379.9; 92

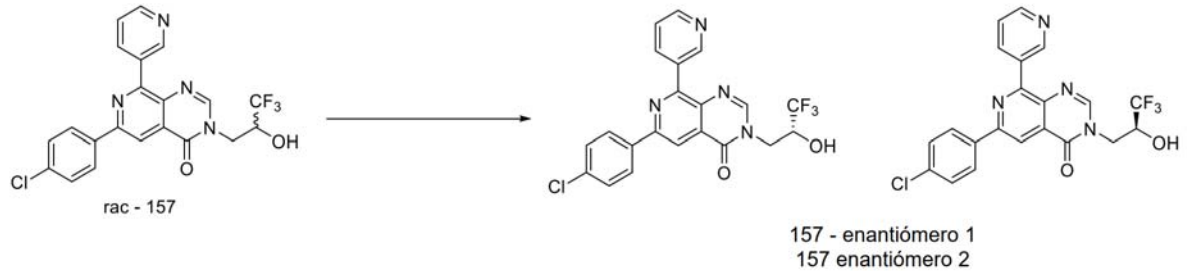
.

Preparación de (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (184)



[00206] La etapa anterior se realizó de acuerdo con el procedimiento informado para la síntesis de **47** para proporcionar (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (**184**, 40 mg, 18 %). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.44 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.84-3.66 (2H, m), 4.42 (3H, s), 4.90 (1H, td, *J* = 7.1, 4.9 Hz), 5.09-5.06 (1H, m), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz), 8.54-8.50 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.70 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz), 9.31 (1H, d, *J* = 2.1 Hz). MS (m/z): 364.0 $[M+H]^+$; 98% pureza.

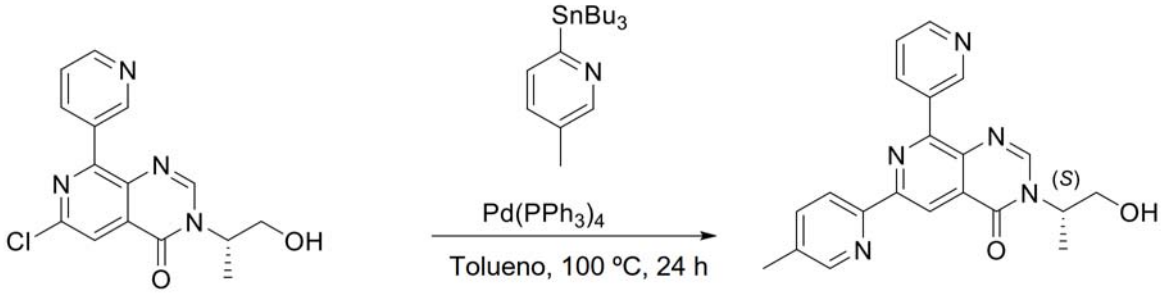
Preparación de (*R*)-6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (185 enantiómero 1) y (*S*)-6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (185 enantiómero 2)



[00207] Se purificó 6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona racémica (**rac-185**, 20 mg, 0.045 mmol) por SFC para proporcionar los compuestos del título. (*R*)-6-(4-clorofenil)-

8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (6.9 mg, 35 % de rendimiento). ^{1}H-RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 3.98 (1H, dd, J = 13.7, 9.6 Hz), 4.45-4.41 (1H, m), 4.62 (1H, dd, J = 13.8, 3.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 8.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.33 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.64-8.62 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.38 (1H, t, J = 2.6 Hz). MS (m/z): 446.9 [M+H]. Pureza: 99 %. (*S*)-6-(4-clorofenil)-8-(piridin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (6.4mg, 32% rendimiento). ^{1}H-RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 3.99 (1H, dd, J = 13.7, 9.7 Hz), 4.46-4.41 (1H, m), 4.62 (1H, dd, J = 13.6, 2.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 8.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.33 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.64-8.62 (1H, m), 8.72-8.70 (1H, m), 9.39 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (m/z): 446.9 [M+H]. Pureza: 99%.

Preparación de (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-metilpiridin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (186)

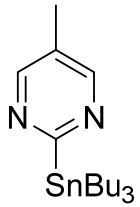
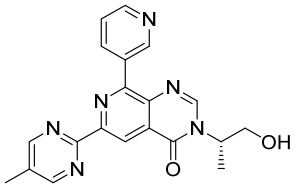


[00208] Se disolvieron (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (100 mg, 1 equiv.) y 5-metil-2-(tributilestannil)piridina (145 mg, 0.131 ml, 1.2 equiv.) en tolueno (3 ml). La suspensión se desgasificó y se llenó de nuevo con argón (3 ciclos). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (73 mg, 0.2 equiv.) y la suspensión se desgasificó y se llenó de nuevo con argón (3 ciclos). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en una atmósfera de argón y se controló por LC-MS. Después de

24 horas, a la reacción se le añadieron KF y agua/MeOH y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró y se purificó por Combi-Flash usando DCM/MeOH, MeOH del 0 al 10 % durante 25 min. El producto obtenido (100 mg, 84 % de rendimiento) se purificó adicionalmente por cromatografía de fase inversa para proporcionar (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-metilpiridin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (**186**) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6,, 400 MHz): δ_H 1.42 (3H, d, ***J*** = 7.0 Hz), 2.38 (3H, s), 3.67-3.64 (1H, m), 3.77 (1H, t, ***J*** = 7.5 Hz), 4.90 (1H, d, ***J*** = 7.9 Hz), 5.07 (1H, t, ***J*** = 5.6 Hz), 7.58 (1H, dd, ***J*** = 7.9, 4.9 Hz), 7.81 (1H, d, ***J*** = 8.1 Hz), 8.44 (1H, d, ***J*** = 8.1 Hz), 8.55 (2H, t, ***J*** = 3.9 Hz), 8.59 (1H, s), 8.68 (1H, d, ***J*** = 4.7 Hz), 8.97 (1H, s), 9.34 (1H, s). MS (m/z): 374.1 [M+H]. Pureza: >99%.

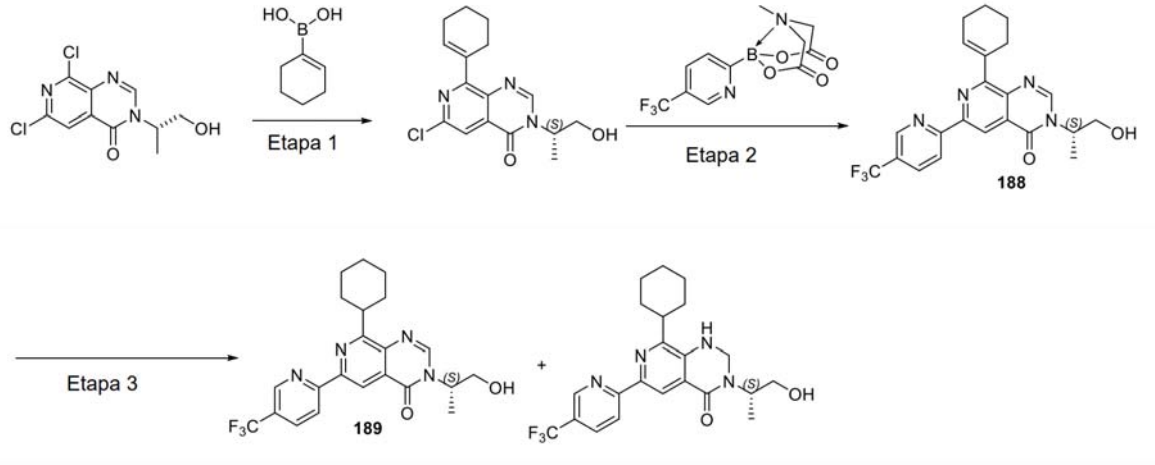
[00209] La **Tabla 28** enumera compuestos que se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento sintético informado para **186**.

Tabla 28

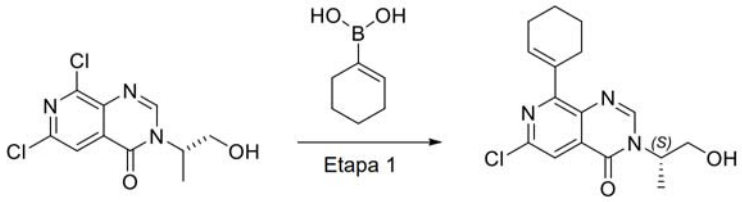
Compuesto N.°	Reemplazo de reactante	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H-RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
187		 (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-metilpirimidin-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	^{1}H RMN (DMSO-d_6,, 400 MHz): δ_H 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.36 (3H, s), 3.69-3.67 (1H, m), 3.80-3.76 (1H, m), 4.90 (1H, s), 7.60 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.60 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.87 (2H, s), 9.02 (1H, s), 9.29 (1H, s).	375.1; >99%

.

Preparación de (*S*)-8-ciclohexil-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (189)



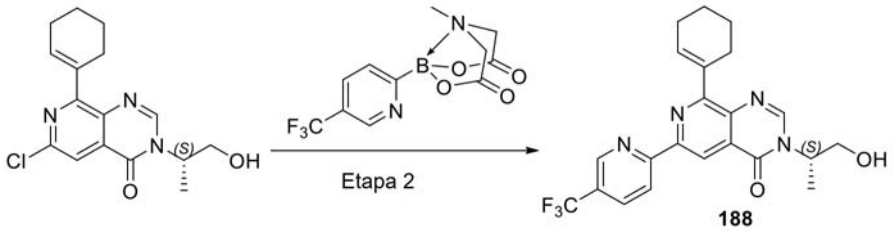
Etapa 1. Preparación de (S)-6-cloro-8-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona



[00210] Se disolvieron (S)-6,8-dicloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (**Intermedio B1** 200 mg, 0.73 mmol) y ácido ciclohex-1-en-1-ilborónico (101 mg, 0.80 mmol) en tolueno-EtOH (3:1, 7 ml) y se añadió carbonato de sodio (309 mg, 2.9 mmol). La suspensión se desgasificó y se llenó de nuevo con argón (3 ciclos). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (84 mg, 0.07 mmol) y la suspensión se desgasificó y se llenó de nuevo con argón (3 ciclos). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C en una atmósfera de argón y se controló por LC-MS. Después de la reacción durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato

de sodio. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título. (130 mg, 56 % de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δH 1.37 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.68 (4H, d, J = 30.1 Hz), 2.25 (2H, s), 3.76-3.60 (2H, m), 4.80 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.03 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.74 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 4.1 Hz), 8.46 (1H, s). MS (m/z): 320.1[M+H]+.

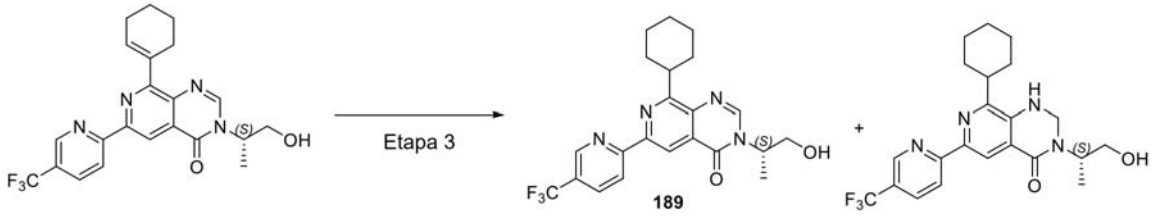
*Etapa 2. Preparación de (S)-8-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (**188**)*



[00211] Al aire en un vial a presión secado a la llama equipado con una barra de agitación se añadieron (S)-6-cloro-8-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (120 mg, 0.38 mmol), fosfato de potasio (399 mg, 1.88 mmol), cloruro de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil)]paladio (II) [Xphos Pd G1] (28 mg, 0.38 mmol) y MIDA éster del ácido 5-trifluorometil-2-piridilborónico (170 mg, 0.56 mmol), dietanolamina (79 mg, 0.75 mmol). Se añadieron 2 ml de NMP y el vial se desgasificó antes de la adición de Cu(OAc)2 (68 mg, 0.38 mmol). El vial se calentó a 108 °C con agitación durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, se concentró y se purificó por combi-flash de fase normal más fase inversa para proporcionar el compuesto del título. (100 mg, 62 % de rendimiento). ^1H RMN (CH_3OH-d4, 400 MHz): δH

1.56 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.78 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.86 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.34 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.84 (1H, dd, J = 11.9, 4.1 Hz), 3.96 (1H, dd, J = 11.8, 6.7 Hz), 4.96 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.73 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.92 (1H, s), 8.95 (1H, s). MS (m/z): 431.2[M+H]+. 98% pureza.

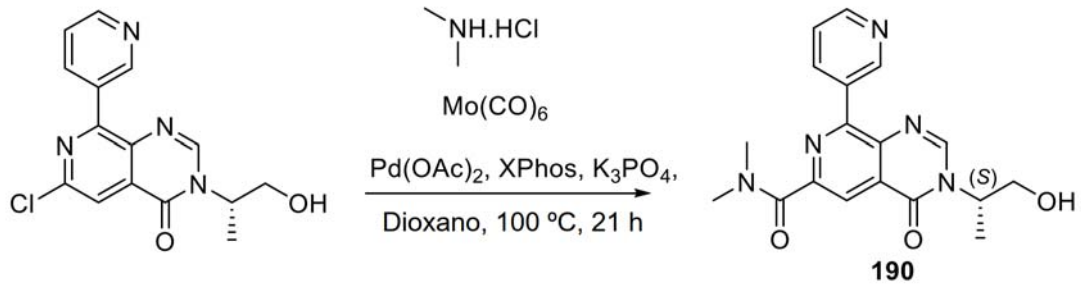
Etapa 3. Preparación de (S)-8-ciclohexil-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (189)



[00212] Se disolvieron (*S*)-8-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (76 mg, 0.18 mmol) y PtO2 (4 mg, 0.018 mmol) en 17 ml de EtOH. La suspensión se desgasificó y se llenó de nuevo con gas H_2 (en un globo) durante 3 ciclos. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de gas H_2 (en un globo) a temperatura ambiente y se controló por LC-MS. La reacción se detuvo después de 24 h y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó por combi-flash de fase normal y fase inversa para proporcionar los compuestos del título: (S)-8-ciclohexil-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (**189**) (18 mg, 24 % de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δH 1.34 (1H, s), 1.41 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.47 (2H, d, J = 13.5 Hz), 1.76 (3H, t, J = 12.2 Hz), 1.89 (4H, t, J = 14.9 Hz), 3.66-3.63 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.84 (1H, s), 4.88 (1H, s), 5.05 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.57 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.87 (1H, s), 9.11 (1H, s). MS (m/z): 433.2[M+H]+; 96% de pureza; (S)-8-ciclohexil-3-(1-

hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,3-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-4(1H)-ona (22 mg, 29 % de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δH 1.14 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.27 (1H, d, J = 15.6 Hz), 1.44 (2H, d, J = 14.2 Hz), 1.61 (2H, t, J = 12.4 Hz), 1.73 (1H, s a), 1.82 (4H, s a), 2.90 (1H, s), 3.49 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.54 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.62 (2H, s), 4.85 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.11 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.52 (1H, s), 8.96 (1H, s). MS (m/z): 435.2 [M+H]+; 99% pureza.

Preparación de (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-*N*,*N*-dimetil-4-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (190)



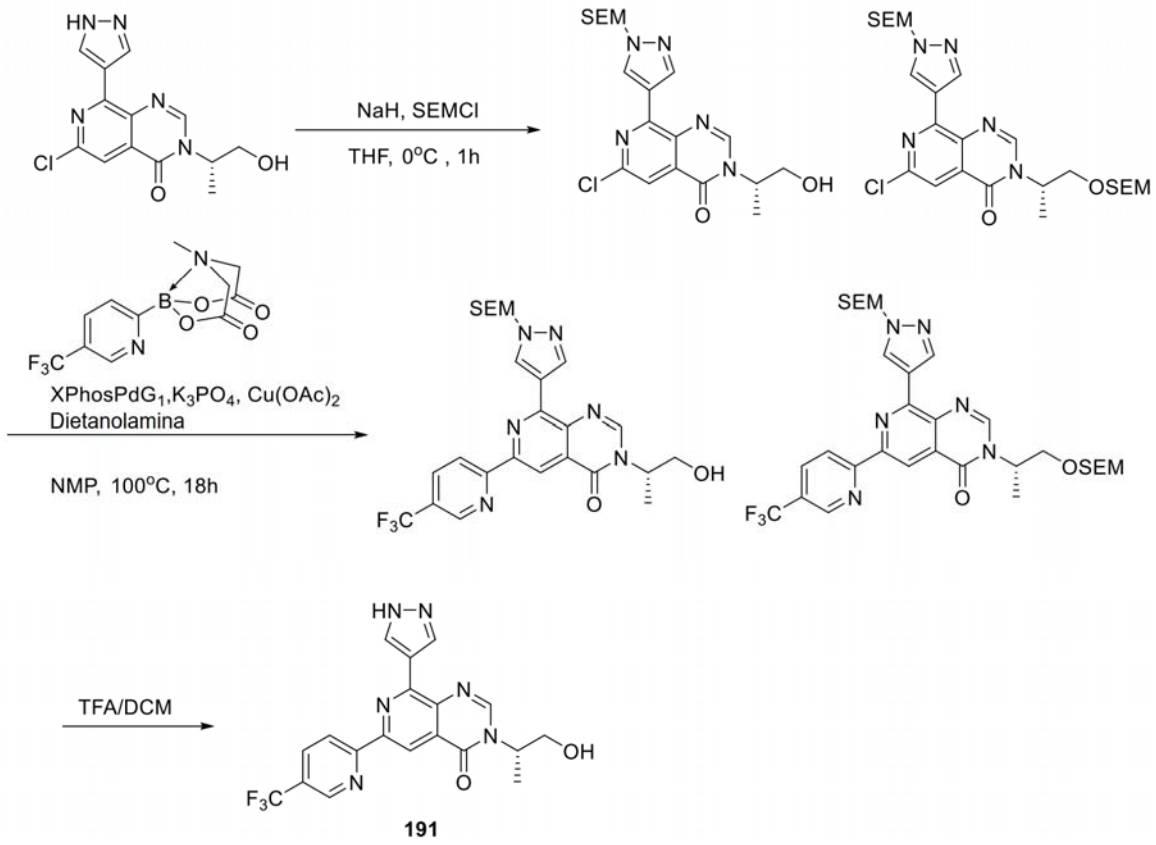
190

[00213] A una mezcla de (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (200 mg, 1 equiv.), dimetil amina.HCl (77 mg, 1.5 equiv.), molibdenohexacarbonilo (166 mg, 1 equiv.) y XPhos (60 mg, 0.2 equiv.) se le añadió dioxano (6 ml). La suspensión se desgasificó y se llenó de nuevo con nitrógeno (3 ciclos). Se añadieron acetato de paladio (II) (15 mg, 0.1 equiv.) y K_3PO_4 y la suspensión se desgasificó y se llenó de nuevo con nitrógeno (3 ciclos). La mezcla de reacción se calentó a 100 ℃ y se controló por LC-MS. Después de una noche, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc, MeOH y el filtrado se concentró. El producto en bruto

(**190**) se purificó en primer lugar por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH, MeOH del 0 al 10 % durante 25 min seguida de fase inversa usando agua/acetonitrilo para dar el producto deseado (90 mg, 40 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 1.40 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.05 (7H, s), 3.66 (1H, s), 3.76 (1H, s), 4.88-4.83 (1H, m), 5.05 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 7.55 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 8.16 (1H, s), 8.41 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.58 (1H, s), 8.66 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 9.21 (1H, s). MS (m/z): 488.0 $[M+H]^+$; >99% pureza.

Preparación de (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (191):

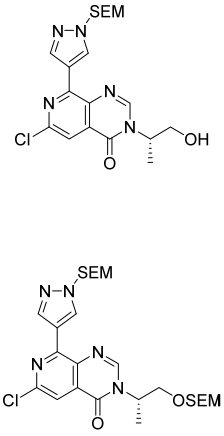
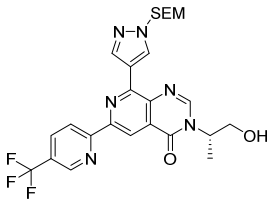
[00214] El Compuesto **191** se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que el Esquema IV general anterior y la siguiente estrategia de protección.

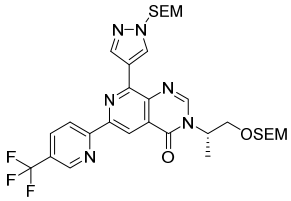


Esquema VI

[00215] La **Tabla 29** describe intermedios sintetizados a través del **Esquema VI** general.

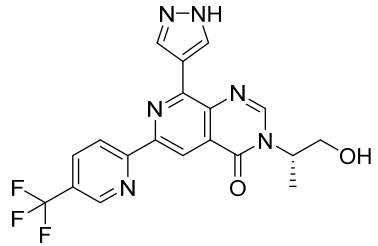
Tabla 29

Nombre del intermedio	**Estructura y nombre**	**^{1}H RMN**	**MS [m/z]$^+$; Pureza (%)**
T1		ND	436.1; 566.3
T2A y T2B	 **T2A**: (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-	Compuesto mono SEM (**T2A**): ^{1}H RMN ($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ_H 0.98 (2H, t, *J* = 8.2 Hz), 3.53 (1H, s), 3.67 (2H, t, *J* = 8.2 Hz), 4.03-3.97 (1H, m), 4.07 (1H, s), 5.12 (1H, s), 5.53-5.47 (2H, m), 8.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.25 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.70	Mono SEM (**T2A**): 547.2

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
	d]pirimidin-4(3*H*)-ona  **T2B**: (*S*)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-8-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	(1H, s), 8.82 (1H, s), 8.91 (1H, s). Compuesto bis SEM (**T2B**): ^{1}H RMN ($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ_H -0.07 (6H, s), 0.97-0.84 (4H, m), 3.68-3.46 (4H, m), 3.96-3.82 (2H, m), 4.68-4.67 (2H, m), 5.25 (1H, s), 5.55 (2H, s), 8.08 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.38-8.36 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.70 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.88 (1H, s), 8.97 (1H, s), 9.09-9.08 (1H, m).	

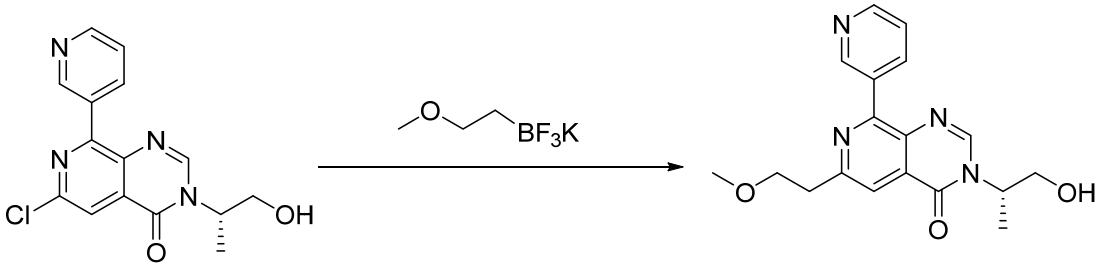
[00216] La **Tabla 30** enumera un compuesto que se sintetizó de acuerdo con el esquema sintético VI anterior.

Tabla 30

Compuesto N.°	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
191	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN ($CHCl_3$-*d*, 400 MHz): δ_H 1.44 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.68 (1H, s), 3.79 (1H, s), 4.90 (1H, s), 5.10 (1H, s), 8.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.62 (1H, s), 8.85 (3H, t, *J* = 7.9 Hz), 9.13 (1H, s), 13.24 (1H, s).	417.1; >99%

.

Preparación de (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(2-metoxietil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (192)

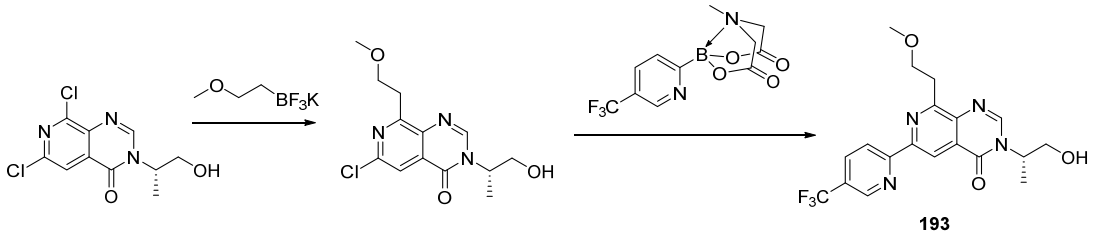


192

[00217] En vial para microondas secado a la estufa se introdujeron bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (5.6 mg, 0.05 mmol), trifluoro(2-metoxietil)-λ4-borano, sal de potasio (40 mg, 0.24 mmol), Cs2CO3 (154 mg, 0.47 mmol) y (S)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (50 mg, 0.16 mmol). El vial se cerró herméticamente, se desgasificó y se llenó de nuevo con N^2. Se añadió mediante una jeringa dioxano desgasificado -H2O (4:1, 1 ml). A continuación, la mezcla de reacción se puso en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 24 h a esta temperatura. Después de la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el compuesto del título (**192**). ^{1}H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δH 1.39 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.17 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.24 (3H, s), 3.64-3.61 (1H, m), 3.77 (3H, t, J = 6.7 Hz), 4.85 (1H, s), 5.03 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.53 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.93 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.6 Hz), 9.20 (1H, s). MS (m/z): 341.1 [M+H]+; 96% pureza.

Preparación de (S)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(2-metoxietil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (193)

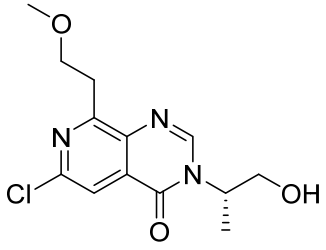
[00218] El Compuesto **193** se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que el Esquema IV general anterior y siguiendo la etapa de acoplamiento de alquilo-arilo de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto **192.**



Esquema VII

[00219] La **Tabla 31** describe el intermedio sintetizado a través del **Esquema VII** general.

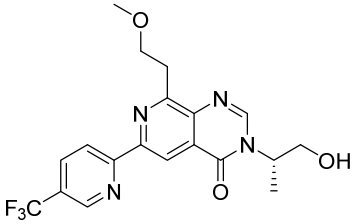
Tabla 31

Nombre del intermedio	**Estructura y nombre**	**^{1}H RMN**	**MS [m/z]$^+$; Pureza (%)**
U1	 (*S*)-6-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(2-metoxietil)pirido[3,4	ND	298.0.0; ND

Nombre del intermedio	Estructura y nombre	^{1}H RMN	MS [m/z]$^+$; Pureza (%)
	-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona		

[00220] La **Tabla 32** enumera un compuesto que se sintetizó de acuerdo con el esquema sintético VII anterior.

Tabla 32

Compuesto N.°	Estructura/nombre del compuesto	^{1}H RMN	MS (m/z) $[M+H]^+$; Pureza (%)
193	 (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-il)-8-(2-metoxietil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	^{1}H RMN (CH_3OH-d_4, 400 MHz): δ_H 1.54 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.39 (3H, s), 3.63 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.84 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 3.94 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 4.02 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 4.98 (2H, s), 8.25 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.46 (1H, s), 8.71 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 9.01 (2H, d, *J* = 17.4 Hz).	409.1; >98%

.

Ejemplo 2: Ensayo de indicador de luciferasa DRE

[00221] El AHR se une a elementos de respuesta a dioxinas (DRE) cadena arriba de los genes que activa. Una medida de la actividad de AHR es la activación de un gen indicador, tal como la luciferasa, cadena abajo de uno o varios elementos DRE. La actividad de luciferasa reflejará la activación e inhibición de AHR en las células que expresan su indicador. 20000 células de carcinoma de hígado HepG2 humano - indicadoras de AhR-Lucia o células de adenocarcinoma de colon HT29 humano - indicadoras AhR u otra línea celular con un indicador de DRE-luciferasa transfectado de forma estable se colocaron en medio esencial mínimo de Eagle, FBS inactivado con calor al 10 %, 1X aminoácidos no esenciales Pen-Strep (10,000 U/ml) y Normocin (100 ug/ml) en placas (96 pocillos, 384 pocillos u otras placas), se incubaron durante una noche a 37 °C en una incubadora de CO_2 y se trataron con y sin antagonistas de AhR en una dilución logarítmica a partir de 100 uM.

[00222] Después de 1 hora de la colocación en placas de las células se añadieron a las células un ligando activador de AHR, tal como TCDD, quinurenina, ITE (éster metílico 2-(1H-indol-3-ilcarbonil)-4-tiazolcarboxílico), VAF347, BNF (beta-naftoflavona), FICZ (6-formilindolo(3,2-b)carbazol) u otros ligandos de AHR en su concentración CE_{50} específica, con o sin antagonista de AHR.

[00223] Las células se incubaron durante 24 o 48 horas o en otro punto temporal y a continuación se analizó el sobrenadante para determinar la actividad de luciferasa como una lectura de la activación o inhibición de AHR. La luciferasa se midió con el kit comercial de solución de ensayo QUANTI-Luc™ de Invivogen siguiendo las instrucciones del fabricante.

[00224] El nivel de luciferasa con solo ligando agonista añadido fue la señal máxima mientras que la luciferasa sin antagonista fue la señal mínima. Los valores de CI_{50} se determinaron como la concentración que inhibe la mitad de la actividad de la luciferasa. El nivel de CI_{50} de luciferasa de los compuestos de la divulgación se informa en la **Tabla 33.** "A" indica un valor de CI_{50} inferior a 100 nM, "B" indica una CI_{50} entre 100 y 500 nM, "C" indica una CI_{50} por encima de 500 nM y "D" indica que no se pudo generar un valor de CI_{50} a partir de los datos.

Tabla 33

Compuesto N.°	CI_{50} de HepG2-Luc (nM)
1	A
2	B
3	B
4	B
5	A
6	D
7	A
8	A
9	A
10	B
11	C
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	C
20	B
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	B
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	C
41	A
42	A
43	D
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	C
53	B
54	A
55	A

Compuesto N.°	CI_{50} de HepG2-Luc (nM)
56	B
57	A
58	A
59	C
60	A
61	B
62	A
63	B
64	C
65	B
66	A
67	A
68	A
69	B
70	A
71	A
72	A
73	C
74	A
75	B
76	B
77	C
78	B
79	A
80	C
81	A
82	A
83	A
84	C

Compuesto N.°	CI_{50} de HepG2-Luc (nM)
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	B
92	A
93	B
94	A
95	A
96	A
97	C
98	A
99	A
100	C
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	A

Compuesto N.°	CI_{50} de HepG2-Luc (nM)
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
1123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A

Compuesto N.°	CI_{50} de HepG2-Luc (nM)
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	C
156	A
157	A
158	B
159	A
160	A
161	A
162	A
163	A
164	B
165	A
166	A
167	B
168	A
169	A
170	A
171	A

Compuesto N.°	CI_{50} de HepG2-Luc (nM)
172	A
173	B
174	A
175	A
176	A
177	A
178	A
179	A
180	B
181	C
182	B
183	C
184	C
185 enantiómero 1	A
185 enantiómero 2	A
186	A
187	C
188	B
189	C
190	C
191	A
192	C
193	

Ejemplo 3: Ensayo de expresión génica de CYP1A1

[00225] Las líneas celulares de cáncer colorrectal humano y de ratón (CRC), HT29 y HT26, respectivamente, Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC), se pusieron en una placa de 96 pocillos tratada con cultivo tisular estéril (ThermoFisher) a 8.0 x 10^5 células por pocillo y se dejaron crecer durante una noche a 37 °C, CO_2 al 5 % en DMEM completo (Gibco) con el fin de lograr la confluencia. Después de aspirar el medio de incubación de las monocapas celulares, a continuación, los tejidos se lavan con 200 µl de solución de PBS calentada y, posteriormente, se añaden 190 µl de medio de crecimiento precalentado a cada pocillo. Los antagonistas de AhR de interés se diluyen a una concentración de 20X en un medio de crecimiento que contiene DMSO al 2 % y se añaden por triplicado 10 µl de soluciones de compuesto a los pocillos respectivos. Después de 1 h, el ligando activador de AHR, tal como TCDD, quinurenina, ITE (éster metílico 2-(1H-indol-3-ilcarbonil)-4-tiazolcarboxílico), VAF347, BNF (beta-naftoflavona), FICZ (6-formilindolo(3,2-b)carbazol u otros ligandos de AHR, se añade con o sin antagonista de AHR durante 24 horas, después de lo cual se elimina el medio y se almacena a -80 °C para el posterior análisis de citocinas. Al final de la incubación, se aspira el medio las células CRC, y las células se lavan con 100 µl de solución PBS fría. El ARN se extrae a través del kit TaqMan™ Gene Expression Cells-to-CT™ (ThermoFisher) según el protocolo del fabricante. Se usa QuantStudio 6 Flex (Applied Biosciences) para analizar los niveles de ARNm de CYP1A1 usando GAPDH como control endógeno. Los conjuntos de sondas TaqMan™ para ambos genes se adquieren en ThermoFisher. Las muestras se procesan por triplicado y los datos se analizan con el software QuantStudio y se notifican como valores

lineales y log2(ΔΔCT). El análisis estadístico se realiza usando una prueba de la t de dos colas que compara los niveles de CYP1A1 en presencia de cada compuesto individual con el control negativo del vehículo. Los compuestos con CI_{50} en el intervalo de la concentración nanomolar se consideran para una evaluación adicional. Este ensayo se puede usar para confirmar el efecto inhibidor de los compuestos antes de ensayarlos usando un modelo *in vivo*.

Ejemplo 4: Ensayo de PBMC humanas (CD8+)

[00226] Se recoge sangre de donante humano (8 ml) en tubos CPT de citrato de sodio y se centrifuga a 1,600 ×g durante 20 minutos a temperatura ambiente. La capa leucocítica que contiene las PBMC se recoge y se transfiere a un tubo cónico de 50 ml que contiene 30 ml de medio RPMI-1640 a temperatura ambiente (complementado con penicilina-estreptomicina). Las muestras de PBMC se centrifugan a 400 ×g durante 10 minutos a 10 °C. Las PBMC sedimentadas se lavan dos veces en 10 ml de medio RPMI-1640 (complementado con penicilina-estreptomicina), a continuación se suspenden de nuevo en medio RPMI-1640 (complementado con penicilina-estreptomicina, suero fetal bovino y L-glutamina: medio completo RPMI-1640). Las PBMC se filtran a través de una malla de 70 micrómetros para eliminar cualquier desecho celular. El volumen se ajusta para lograr 1.66 × 106 células/ml, de las cuales se añaden 180 µl (300,000 PBMC) en cada pocillo en una placa de 96 pocillos (estéril, tratada con cultivo tisular, de fondo redondo). Las PBMC en una placa de 96 pocillos se dejan reposar durante 30 minutos en una incubadora de CO_2 a 37 °C, al 5 % y a continuación se tratan posteriormente con 10 µl del compuesto indicado. Para el ensayo de diferenciación de CD8+ (linfocitos T

citotóxicos), se cultivan PMBC (1-10 × 10^4 células) en medio completo RPMI-1640 durante 2, 4 y 6 días y se estimulan con 5 ul/ml de activador de linfocitos T CD3/CD28/CD2 humanos ImmunoCultTM; Stemcell n.° 10990) con/sin compuestos antagonistas de AhR. La viabilidad celular **se** determinó usando un colorante de viabilidad (eBioscience Fixable Viability Dye eFluor 780: ThermoFisher 65-0865-14) a una dilución de 1:500. Las células se seleccionaron para CD8+, definidas como Live, CD11c–, CD14–, CD19–, CD8+, CD4-, CD3+. El porcentaje (%) de CD8+ se calculó como porcentaje de células CD8+ sobre el total de linfocitos T vivos. El análisis estadístico se realizó con el software GraphPad Prism usando ANOVA unidireccional.

Ejemplo 5: Ensayo de citocinas de PBMC humanas

[00227] Se recoge sangre de donante humano (8 ml) en tubos CPT de citrato de sodio y se centrifuga a 1,600 ×g durante 20 minutos a temperatura ambiente. La capa leucocítica que contiene las PBMC se recoge y se transfiere a un tubo cónico de 50 ml que contiene 30 ml de medio RPMI-1640 a temperatura ambiente (complementado con penicilina-estreptomicina). Las muestras de PBMC se centrifugan a 400 ×g durante 10 minutos a 10 °C. Las PBMC sedimentadas se lavan dos veces en 10 ml de medio RPMI-1640 (complementado con penicilina-estreptomicina), a continuación se suspenden de nuevo en medio RPMI-1640 (complementado con penicilina-estreptomicina, suero fetal bovino y L-glutamina: medio completo RPMI-1640). Las PBMC se filtran a través de una malla de 70 micrómetros para eliminar cualquier desecho celular. El volumen se ajusta para lograr 1.66 × 106 células/ml, de las cuales se añaden 180 µl (300,000 PBMC) en cada pocillo en una placa de 96 pocillos (estéril,

tratada con cultivo tisular, de fondo redondo). Las PBMC en una placa de 96 pocillos se dejan reposar durante 30 minutos en una incubadora de CO2 a 37 °C, al 5 % y a continuación se tratan posteriormente con 10 µl del compuesto indicado. Para el ensayo de secreción de citocinas, se cultivan PMBC (1-10 × 104 células) en medio completo RPMI-1640 durante 2, 4 y 6 días y se estimulan con 5 ul/ml de activador de linfocitos T CD3/CD28/CD2 humanos ImmunoCultTM; Stemcell #10990) con/sin compuestos antagonistas de AhR. Después de 2, 4 y 6 días de incubación a 37 °C, CO2 al 5 %, se recogieron 100 µl de sobrenadante celular y se transfieren a una placa de 96 pocillos (no tratada con tejido, fondo plano). La placa se centrifuga a 350 ×g durante 5 minutos a temperatura ambiente y, a continuación, el sobrenadante transparente se transfiere a una nueva placa de 96 pocillos (no tratada con tejido, fondo plano). Las células restantes se ensayan para determinar su viabilidad usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega). El sobrenadante se analiza para determinar IL22 e IFg), usando la tecnología de inmunoensayo Luminex (sistema MAGPIX). Los niveles de citocinas de las muestras de control de DMSO tratadas con PBMC se establecen en el 100 %, y las muestras tratadas con compuesto se expresan en relación con esto.

Ejemplo 6: Ensayo de determinación de solubilidad

[00228] Las soluciones madre de los compuestos de prueba y el compuesto de control progesterona se prepararon en DMSO a concentraciones de 10 mM. Se colocaron en orden 15 µl de solución madre (10 mM) de cada muestra en su gradilla de 96 pocillos adecuada. Se añadieron 485 µl de PBS a pH 1.6 y pH 7.4 a cada vial de la placa de muestras de solubilidad sin tapa. El ensayo se realizó en singlete. Se añadió una varilla agitadora a cada vial y a continuación se cerró

herméticamente el vial usando un tapón moldeado de PTFE/silicona. A continuación, las placas de muestras de solubilidad se transfirieron al agitador de placas Eppendorf Thermomixer Comfort y se agitaron a 25 °C a 1100 rpm durante 2 horas. Después de finalizar las 2 horas, se quitaron los tapones y las varillas agitadoras usando un imán grande. Las muestras de la placa de muestra de solubilidad se transfirieron a la placa de filtro. Utilizando el colector de vacío, se filtraron todas las muestras. Se tomó una alícuota de 5 µl del filtrado seguido de la adición de 495 µl de una mezcla de H2O y acetonitrilo que contenía el patrón interno (1:1). Se usó una determinada proporción de agua ultrapura para diluir el diluyente de acuerdo con la forma del pico. El factor de dilución se cambió de acuerdo con los valores de solubilidad y la respuesta de la señal de LC-MS.

[00229] De la placa STD de DMSO 10 mM, se transfirieron 6 µl a la placa vacía restante y a continuación se añadieron 194 µl de DMSO a esa placa para tener una concentración STD de 300 µM. De la placa STD de DMSO 300 µM se transfirieron 5 µl a la placa vacía restante y a continuación se añadieron a esa placa 495 µl de una mezcla de H2O y acetonitrilo que contenía el patrón interno (1:1) para tener una concentración STD final de 3 µM. Se usó una determinada proporción de agua ultrapura para diluir el diluyente de acuerdo con la forma del pico. Las concentraciones de las muestras estándar se cambiaron de acuerdo con la respuesta de la señal de LC-MS.

[00230] La placa se colocó en el automuestreador de placas de pocillos. Las muestras se evaluaron mediante análisis LC-MS/MS.

[00231] Todos los cálculos se realizaron usando Microsoft Excel.

[00232] El filtrado se analizó y se cuantificó frente a un estándar de concentración conocida usando LC junto con identificación y cuantificación de picos de espectros de masas. Los valores de solubilidad del compuesto de prueba y el compuesto de control se calcularon de la siguiente manera:

[00233]

$$[\text{Muestra}] = \frac{Area\ ratio\ Sample \times INJ\ VOL\ STD \times DF\ Sample \times [STD]}{Area\ ratio\ STD \times INJ\ VOL\ Sample}$$

[00234] Se rechazó cualquier valor de los compuestos que no estuviera dentro de los límites especificados y se repitió el experimento.

[00235] La solubilidad de los compuestos de la divulgación en tampones a pH 1.6 y 7.4 se informa en la **Tabla 34**. "+++" indica un valor de solubilidad igual o superior a 1 µM, "++" indica un valor de solubilidad entre 0.1 y 1 µM, y "+" indica un valor de solubilidad inferior a 0.1 µM.

Tabla 34

Compuesto N.°	**Solubilidad ac. a pH = 1. 6 (µM)**	**Solubilidad ac. a pH = 7.4 (µM)**
1		++
7	++	+
8		+++
9	+++	+++
12	+++	+++
16	+++	+++
17	+++	+++
18	+++	+++
21	+++	+++
22	+++	+++
23	+++	+++

Compuesto N.°	Solubilidad ac. a pH = 1. 6 (µM)	Solubilidad ac. a pH = 7.4 (µM)
24	+++	+++
25	++	+
27	++	++
30		++
31		++
33		+
34	+++	+++
36	+++	+
37	+++	+
38	+	+
44		++
46	+++	+++
47		++
48	+++	++
49	+	+
50	+++	+++
51	++	++
54	+++	+++
55	+++	+++
57	+++	+++
58	+	+
60	+++	+++
66	+++	+++
68	+++	+++
70	+++	+++
71	+++	+++
74	+++	+++
79	+++	+++

Compuesto N.°	Solubilidad ac. a pH = 1. 6 (µM)	Solubilidad ac. a pH = 7.4 (µM)
81	+++	+++
82	+++	+++
83	+++	+++
85	+++	+++
86	+++	+++
88	+++	++
89	+++	+++
92	++	+
95	+++	+++
99	+++	++
101	++	+
102	++	++
103	++	+
104	+++	+++
105	+++	+++
109	++	++
110	+	+
111	++	+
112	+++	+++
114	++	++
115	++	++
116	++	++
117	+++	+++
120	+++	+++
122	+++	+++
123	+++	+
124	+++	+
125	+++	+++

Compuesto N.°	Solubilidad ac. a pH = 1. 6 (µM)	Solubilidad ac. a pH = 7.4 (µM)
126	+++	+++
129	+++	+++
136	+++	++
139	+++	+++
140	+++	+++
142	++	++
143	+++	+++
144	+++	+++
145	+++	++
148	+++	+++
151	++	++
152	+++	+++
154	+++	+++
156	+++	+++
160	+++	+++
161	+++	+++
162	+++	+++
163	+++	+++
177	+++	++
183	+++	+++
185 enantiómero 1	+++	++
185 enantiómero 2	+++	++

PDLD: Por debajo del límite de detección.

Ejemplo 7: Ensayo de estabilidad de hepatocitos

[00236] Preparación de soluciones de trabajo: De prepararon soluciones madre 10 mM del compuesto de prueba y el control positivo en DMSO. En tubos cónicos separados, la solución 10 mM del compuesto de prueba y el control positivo se diluyeron a 100 µM combinando 198 µl de acetonitrilo al 50 %/agua al 50 % y 2 µl de solución madre 10 mM.

[00237] Preparación de hepatocitos: El medio de incubación (medio E de William complementado con GlutaMAX) y el medio de descongelación de hepatocitos se colocaron en un baño de agua a 37 °C y se dejaron calentar durante al menos 15 minutos antes de su uso. Se transfirió un vial de hepatocitos crioconservados desde el lugar de almacenamiento, asegurándose de que los viales permanecieran a temperaturas criogénicas hasta que se produjera el proceso de descongelación. Las células se descongelaron colocando el vial en un baño de agua a 37 °C y agitando suavemente los viales durante 2 minutos. Una vez completada la descongelación, el vial se roció con etanol al 70 % y se transfirió a una cabina de bioseguridad. Se usaron puntas de pipeta de calibre ancho para transferir hepatocitos a un tubo cónico de 50 ml que contenía medio de descongelación. El tubo cónico de 50 ml se colocó en una centrífuga y se centrifugó a 100 g durante 10 minutos. Al finalizar el centrifugado, se aspiró el medio de descongelación y se resuspendieron los hepatocitos en suficiente medio de incubación para producir ~1.5 × 10^6 células/ml. Usando una tinción AO/PI, se contaron las células y se determinó la densidad de células viables. Se determinó que las células con poca viabilidad (<75 % de viabilidad) no eran aceptables para su uso. Las células se diluyeron con medio de incubación hasta una densidad celular de trabajo de 0.5 × 10^6 células viables/ml.

[00238] Procedimiento para la determinación de la estabilidad: Se añadieron por pipeteo 198 µl de hepatocitos en cada pocillo de una placa no recubierta de 96 pocillos. La placa se colocó en la incubadora para permitir que los hepatocitos se calentaran durante 10 minutos. Se añadieron por pipeteo 2 µl de las soluciones 100 µM de compuesto de prueba o de control positivo en los pocillos respectivos de la placa no recubierta de 96 pocillos para iniciar la reacción. La placa se devolvió a la incubadora durante los puntos temporales designados. El contenido de los pocillos se transfirió en alícuotas de 25 µl en los puntos temporales de 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. A continuación, las alícuotas se mezclaron con 6 volúmenes (150 µl) de patrón interno que contenía acetonitrilo, IS (alprazolam 100 nM, cafeína 200 nM y tolbutamida 100 nM) para terminar la reacción. La mezcla se agitó vorticialmente durante 5 minutos. Las muestras se centrifugaron durante 45 minutos a 3,220 g. Se diluyó una alícuota de 100 µl del sobrenadante con 100 µl de agua ultrapura y la mezcla se usó para el análisis LC/MS/MS. Todas las incubaciones se realizaron por duplicado.

[00239] Análisis de datos: Todos los cálculos se realizaron usando Microsoft Excel. Las áreas máximas se determinaron a partir de cromatogramas de iones extraídos. La semivida ***in vitro*** ($t_{1/2}$) del compuesto precursor se determinó mediante análisis de regresión del porcentaje de desaparición original frente a la curva de tiempo.

[00240] La semivida ***in vitro*** ($t_{1/2}$ ***in vitro***) se determinó a partir del valor de la pendiente:

$$t_{1/2} \textit{ in vitro} = 0.693/k$$

[00241] La conversión de la $t_{1/2}$ ***in vitro*** (en min) en el aclaramiento intrínseco ***in vitro*** (CL_{int} ***in vitro***, en

µl/min/1×10^6 células) se realizó usando la siguiente ecuación (media de determinaciones por duplicado):

CL_{int} *in vitro* = kV/N

V = volumen de incubación (0.2 ml);

N = número de hepatocitos por pocillo (0.1 × 10^6 células).

[00242] Reglas del procesamiento de datos: Las reglas para el procesamiento de datos se muestran en la **Tabla 35.**

Tabla 35

% restante	
≥80 % a los 120 min	Si se obtiene la prueba de la T con p<0.05, informar el valor de CL_{int} calculado; Cuando el valor de CL_{int} calculado <3.73, entonces informar <3.73 en lugar del valor calculado. Si no se obtiene la prueba de la T con p<0.05, entonces informar <3.73 para el valor de CL_{int} y >371.12 para el valor de $t_{1/2}$ cuando todos los demás puntos de datos estén en el intervalo del 80 %~120 % (se acepta un punto de datos dentro del intervalo del 70 %~130 %, de lo contrario, se debe repetir el experimento).
<80 % a los 120 min	Eliminar siempre del cálculo todos los puntos con <10 % restante de la muestra de 0.5 min, pero dejar al menos 2 puntos Si se obtiene la prueba de la T con p<0.05, informar el valor de CL_{int} calculado. Si no se obtiene la prueba de la T con p<0.05, debe repetirse el experimento.

[00243] El aclaramiento de hepatocitos de hígado humano y de rata de los compuestos de la divulgación se informa en la **Tabla 36**. "+++" indica un valor de CL_{int} inferior a 20 ml/min/kg, "++" indica un CL_{int} entre 20 y 50 ml/min/kg, y "+" indica un CL_{int} por encima de 50 ml/min/kg.

Tabla 36

Compuesto N.°	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg)	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg) Ensayo de Pharmaron de hepatocitos en placas	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg) Ensayo Alliance de hepatocitos en placas	Aclaramiento de hepatocitos de rata (ml/min/kg)	Aclaramiento de hepatocitos de ratón (ml/min/kg)
1	+++			++	
7	++			++	++
8	+++			++	
9	+++	+++	+++	+++	++
12	+++		+++	+++	++
16	+++	+++		+++	++
17	++			+	+
18	+++	+++		+++	+
21	+++			+++	++
22	+++			++	++
23	+++	+++			
25	+++				

Compuesto N.°	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg)	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg) Ensayo de Pharmaron de hepatocitos en placas	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg) Ensayo Alliance de hepatocitos en placas	Aclaramiento de hepatocitos de rata (ml/min/kg)	Aclaramiento de hepatocitos de ratón (ml/min/kg)
27	+++			+++	
30	+++	+++		++	++
31	+++			++	
33	+++			++	
34	+++				
44	+++			+++	
46	+++	+++	+++	+++	++
47	+++			+++	
50	++				
51	+++				
54	+++				
55	++				
57	+++		+++		
58	+++				++
60	+++	+++		+++	++
66	++				
68	+++		+++	+++	
70	+++				
71	+++				

Compuesto N.°	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg)	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg) Ensayo de Pharmaron de hepatocitos en placas	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg) Ensayo Alliance de hepatocitos en placas	Aclaramiento de hepatocitos de rata (ml/min/kg)	Aclaramiento de hepatocitos de ratón (ml/min/kg)
74	+++			++	+
79	+++	+++		+++	
81	+++				
82	+++				
83	+++		+++		
85	+++				
86	+++				
88	+++				
89	+++				
92	+++				
95	+++				
99	+++				
101	+++				
102	+++				
103	+++			++	
104	+++				
105	+++	+++		+++	++
109	+++				
110	+++				

Compuesto N.°	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg)	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg) Ensayo de Pharmaron de hepatocitos en placas	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg) Ensayo Alliance de hepatocitos en placas	Aclaramiento de hepatocitos de rata (ml/min/kg)	Aclaramiento de hepatocitos de ratón (ml/min/kg)
111	+++				
112	+++				
114	+++				
115	+++				
116	+++				
117	+++				
120	+++				
122	+++				
123	+++				
124	+++				
125	+++	+++		+	
126	+++				
134	+++				
136	+++				
139	+++				
140	+++				
142	+++				
143	+++				
144	+++				

Compuesto N.°	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg)	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg) Ensayo de Pharmaron de hepatocitos en placas	Aclaramiento de hepatocitos humanos (ml/min/kg) Ensayo Alliance de hepatocitos en placas	Aclaramiento de hepatocitos de rata (ml/min/kg)	Aclaramiento de hepatocitos de ratón (ml/min/kg)
145	+++				
150	+++				
151	+++				
152	++				
154	+++				
156	+++				
160	+++				
161	+++	+++			
162	+++				
163	+++		+++		
177	++				
183	+++				
185 enantiómero 1	+++			++	+
185 enantiómero 2	+++			++	+

Ejemplo 8: Ensayo de estabilidad de microsomas hepáticos

[00244] La solución maestra se preparó de acuerdo con la **Tabla 37.**

Tabla 37

Reactivo	**Concentración madre**	**Volumen**	**Concentración final**
Tampón fosfato	100 mM	210 µl	100 mM
Microsomas	20 mg/ml	6.25 µl	0.5 mg/ml

[00245] Se realizaron dos experimentos separados de la siguiente manera.

[00246] Con cofactores (NADPH): Se añadieron 25 µl de NADPH 10 mM a las incubaciones. Las concentraciones finales de microsomas y NADPH fueron 0.5 mg/ml y 1 mM, respectivamente. La concentración final de microsomas fue de 0.5 mg/ml. La mezcla se calentó previamente a 37 °C durante 10 minutos. La reacción se inició con la adición de 2.5 µl de soluciones 100 µM de compuesto de prueba o compuesto de control. En este estudio se usó verapamilo como control positivo. La concentración final del compuesto de prueba o del compuesto de control fue de 1 µM. La solución de incubación se incubó en un lote de agua a 37 °C. Se tomaron alícuotas de 25 µl de la solución de reacción a los 0.5, 5, 15, 30 y 60 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 volúmenes de acetonitrilo frío con IS (cafeína 200 nM y tolbutamida 100 nM). Las muestras se centrifugaron a 3, 220 g durante 40 minutos. Se mezcló una alícuota de 100 µl del sobrenadante con 100 µl de H2O ultrapura y a continuación se usó para el análisis LC-MS/MS.

[00247] Análisis de datos: Todos los cálculos se realizaron usando Microsoft Excel. Las áreas máximas se determinaron a partir de cromatogramas de iones extraídos. El valor de la pendiente, k, se determinó por regresión lineal del logaritmo natural del porcentaje restante de la curva del fármaco precursor frente al tiempo de incubación.

[00248] La semivida ***in vitro*** ($t_{1/2}$ ***in vitro***) se determinó a partir del valor de la pendiente:

$$t_{1/2}\ in\ vitro = -(0.693/k)$$

[00249] La conversión de la $t_{1/2}$ ***in vitro*** (min) en el aclaramiento intrínseco ***in vitro*** (CL_{int} in vitro, en µl/min/mg de proteína) se realizó usando la siguiente ecuación (media de determinaciones por duplicado):

$$CL_{int}\ in\ vitro = \left(\frac{0.693}{(t_{1/2})}\right) * \left(\frac{\text{volumen de incubación (µl)}}{\text{cantidad de proteínas (mg)}}\right)$$

[00250] Los cálculos de CL_{int} ampliado (ml/min/kg), CLH predicho (ml/min/kg) y EH se realizaron usando la siguiente ecuación:

CL_{int} ampliado = $(0.693/t_{1/2})$ × (1/(concentración de proteína microsomal (0.5 mg/ml))) × factores de escala;

CLH predicho = (QH × CL_{int} ampliado × f_{ub}) / (QH + CL_{int} ampliado × f_{ub});

EH = CLH predicho/QH

en donde QH es el flujo sanguíneo hepático (ml/min/kg) (**Tabla 32**),

f_{ub} es la fracción de fármaco libre en plasma que se supone que es 1.

[00251] Los factores de escala para la predicción de aclaramiento intrínseca en los microsomas humanos y de ratón se informan en la **Tabla 38.**

Tabla 38

Especie	Proteína microsomal por gramo de hígado	Peso del hígado por kg de peso corporal	Factor de escala*	Flujo sanguíneo hepático
Ser humano	48.8	25.7 (humano) 40.0 (rata)	1254.2 humano) 1792 (rata)	20.7 (humano) 55.2 (rata)

*Factor de escala = (proteína microsomal por gramo de hígado) × (peso del hígado por kilogramo de peso corporal)

[00252] Reglas del procesamiento de datos: Las reglas para el procesamiento de datos se muestran en la **Tabla 39.**

Tabla 39

% restante	Reglas del procesamiento
≥80 % a los 60 min	Si se obtiene la prueba de la T con $p<0.05$, informar el valor de CL_{int} calculado Si se obtiene la prueba de la T con $p<0.05$, informar el valor de CL_{int} calculado; cuando el valor de CL_{int} calculado <7.50, entonces informar <7.50 en lugar del valor calculado. Si no se obtiene la prueba de la T con $p<0.05$, entonces informar <7.50 para el valor de CL_{int} y >184.78 para el valor de $t_{1/2}$ cuando todos los demás puntos de datos estén en el intervalo del 80 %~120 % (se acepta un punto de datos dentro del intervalo del 70 %~130 %, de lo contrario, se debe repetir el experimento).

<80 % a los 60 min	Eliminar siempre del cálculo todos los puntos con <10 % restante de la muestra de 0.5 min, pero dejar al menos 2 puntos Si se obtiene la prueba de la T con $p<0.05$, informar el valor de CL_{int} calculado. Si no se obtiene la prueba de la T con $p<0.05$, debe repetirse el experimento.

[00253] El aclaramiento de microsomas hepáticos humanos y de rata de los compuestos de la divulgación se informa en la **Tabla 40**. "+++" indica un valor de Cl_{int} inferior a 10 ml/min/kg, "++" indica un Cl_{int} entre 10 y 20 ml/min/kg, y "+" indica un Cl_{int} por encima de 20 ml/min/kg.

Tabla 40

Compuesto N.°	**Aclaramiento de microsomas hepáticos humanos (ml/min/kg)**
7	+++
12	+++
16	+++
17	+
18	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	++
25	+++
27	+++
34	+++
36	+++

48	+++
49	+++

Ejemplo 9: Ensayo de permeabilidad de Caco-2

[00254] Preparación de células Caco-2: Se añadieron 50 µl y 25 ml de medio de cultivo celular a cada pocillo del inserto Transwell y el depósito, respectivamente. Las placas HTS Transwell se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5 % durante 1 hora antes de la siembra celular. Las células Caco-2 se diluyeron a $6.86x10^5$ células/ml con medio de cultivo y se dispensaron 50 µl de suspensión celular en el pocillo del filtro de la placa HTS Transwell de 96 pocillos. Las células se cultivaron durante 14-18 días en una incubadora de cultivo celular a 37 °C, CO_2 al 5 %, 95 % de humedad relativa. El medio de cultivo celular se reemplazó cada dos días, comenzando a más tardar 24 horas después de la colocación en placas inicial.

[00255] Evaluación de la integridad de la monocapa celular: Se eliminó el medio del depósito y de cada inserto Transwell y se reemplazó con medio de cultivo fresco precalentado. La resistencia eléctrica transepitelial (TEER, por sus siglas en inglés) a través de la monocapa se midió utilizando el sistema de medición Millicell Epithelial Volt-Ohm (Millipore, EE.UU.). La placa se devolvió a la incubadora una vez realizada la medición. El valor TEER se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Medición TEER (ohms)} \times \text{Área de membrana } (cm^2) = \text{valor TEER } (ohm \cdot cm^2)$$

[00256] El valor TEER debe ser superior a 230 $ohm \cdot cm^2$, lo que indica la monocapa de Caco-2 bien cualificada.

[00257] Preparación de soluciones: Se prepararon soluciones madre 2 mM en DMSO de compuestos de control y se diluyeron con HBSS (HEPES 10 mM, pH 7.4) para obtener una solución de trabajo 10 µM. Se prepararon soluciones madre 0.2 mM de compuestos de prueba en DMSO y se diluyeron con HBSS (HEPES 10 mM, pH 7.4 con BSA al 0.5 %) para obtener una solución de trabajo 1 µM. Se usaron metoprolol, eritromicina y cimetidina como compuestos de control.

[00258] Realización del ensayo de transporte de fármacos: La placa de Caco-2 se retiró de la incubadora. La monocapa se lavó dos veces con HBSS precalentado (HEPES 10 mM, pH 7.4). La placa se incubó a 37 °C durante 30 minutos. Para determinar la velocidad de transporte del fármaco en dirección apical a basolateral, se añadieron 125 µl de la solución de trabajo al inserto Transwell (compartimento apical). Una muestra de 50 µl se transfirió inmediatamente desde el compartimento apical a 200 µl de acetonitrilo que contenía IS (alprazolam 100 nM, cafeína 200 nM y tolbutamida 100 nM) en una nueva placa de 96 pocillos como muestra donante inicial (A-B) y se agitó vorticialmente a 1000 rpm durante 10 minutos. Los pocillos de la placa receptora (compartimento basolateral) se llenaron con 235 µl de tampón de transporte. Para determinar la velocidad de transporte del fármaco en dirección basolateral a apical, se añadieron 285 µl de la solución de trabajo a los pocillos de la placa receptora (compartimento basolateral). Una muestra de 50 µl se transfirió inmediatamente desde el compartimento basolateral a 200 µl de acetonitrilo que contenía IS (alprazolam 100 nM, cafeína 200 nM y tolbutamida 100 nM) en una nueva placa de 96 pocillos como muestra donante inicial (B-A) y se agitó vorticialmente a 1000 rpm durante 10 minutos. El inserto Transwell (compartimento apical) se llenó con 75 µl de tampón de transporte. La dirección apical

a basolateral y la dirección basolateral a apical deben realizarse al mismo tiempo. Las placas se incubaron a 37 °C durante 2 horas. Al final de la incubación, se transfirieron 50 µl de muestras de los lados del donante (compartimento apical para flujo Ap→Bl y compartimiento basolateral para Bl→Ap) y lados del receptor (compartimiento basolateral para flujo Ap→Bl y compartimiento apical para Bl→Ap) a pocillos de una nueva placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 4 volúmenes de IS que contenía acetonitrilo (alprazolam 100 nM, cafeína 200 nM y tolbutamida 100 nM). Las muestras se agitaron vorticialmente durante 10 minutos, se transfirieron muestras de 50 µl a pocillos de una nueva placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 50 µl de Hepes y 200 µl de IS. Todas las muestras se agitaron vorticialmente durante 10 minutos y a continuación se centrifugaron a 3,220 g durante 40 minutos. Se mezcló una alícuota de 150 µl del sobrenadante con un volumen apropiado de agua ultrapura antes del análisis LC-MS/MS.

[00259] Análisis de datos: Todos los cálculos se realizaron usando Microsoft Excel. Las áreas máximas se determinaron a partir de cromatogramas de iones extraídos. La fuga de amarillo Lucifer de la monocapa se puede calcular usando la siguiente ecuación:

$$Fuga\ de\ LY = \left(\frac{I_{aceptor} \times 0.3}{I_{aceptor}\ x\ 0.3 + I_{donante}\ x\ 0.1} \right) \times 100\%$$

en donde $I_{aceptor}$ es la intensidad de fluorescencia en el pocillo aceptor (0.3 ml), y

$I_{donante}$ es la intensidad de fluorescencia en el pocillo donante (0.1 ml) y se expresa como % de fuga.

[00260] Los valores de la cantidad transportada del porcentaje de amarillo Lucifer deben ser inferiores al 1.5 %. Sin embargo, si el valor de la cantidad transportada del porcentaje de amarillo lucifer para un transpocillo en

particular es superior a 1.5 pero la $P_{ap.}$ de digoxina determinada en ese transpocillo es cualitativamente similar a la determinada en los transpocillos replicados, entonces, según el criterio científico del científico responsable, la monocapa se considera aceptable.

[00261] La permeabilidad aparente (Pap.) se puede calcular para ensayos de transporte de fármacos usando la siguiente ecuación:

$$P_{ap.} = \frac{dQ/dt}{A \times D_0}$$

en donde $P_{ap.}$ es la permeabilidad aparente (cm/s x 10^{-6});

dQ/dt es la velocidad de transporte del fármaco (pmol/segundo);

A es el área superficial de la membrana (cm2);

D_0 es la concentración donante inicial (nM; pmol/cm_3).

[00262] La relación de salida se puede determinar usando la siguiente ecuación:

$$\textit{Relación de entrada} = \frac{P_{ap.(B\text{-}A)}}{P_{ap.(A\text{-}B)}}$$

en donde $P_{ap.(B-A)}$ indica el coeficiente de permeabilidad aparente en dirección basolateral a apical,

y $P_{ap.(A-B)}$ indica el coeficiente de permeabilidad aparente en dirección apical a basolateral.

[00263] La relación de permeabilidad aparente de los compuestos de la divulgación se informa en la **Tabla 41**. "A" indica un valor de $P_{ap.}$ superior a $10*10^{-6}$ cm/s, "B" indica una $P_{ap.}$ entre 2 y $10*10^{-6}$ cm/s, y "C" indica una $P_{ap.}$ por debajo de $2*10^{-6}$ cm/s.

Tabla 41

Compuesto N.°	$P_{ap.}$ (AB)/(BA) de Caco2 (10^{-6} cm/s)
1	B/C
7	C/C
8	B/B
9	B/A
12	B/A
16	B/B
17	A/B
18	B/B
21	B/C
22	B/B
27	B/C
30	B/C
31	B/C
33	B/B
34	B/A
44	B/B
46	A/A
47	C/C
60	A/B
74	B/A
103	B/C
105	A/B

Ejemplo 10: Determinación de la unión a proteínas plasmáticas con el método de ultracentrifugación

[00264] El plasma congelado (almacenado a -80 °C) se descongeló en un baño de agua a 37 °C seguido de

centrifugación a 3,220 g durante 10 minutos para eliminar los coágulos. El sobrenadante se retiró a un tubo nuevo como plasma centrifugado. El plasma centrifugado se precalentó en un baño de agua a 37 °C durante 10 minutos. Las soluciones madre de los compuestos de prueba se diluyeron a 200 µM en DMSO y después se añadieron al plasma. Se prepararon muestras por duplicado. La concentración final del compuesto fue de 1.0 µM. La concentración final de disolvente orgánico fue del 0.5 %. Se usó warfarina como control positivo en el ensayo. Se transfirió 1.0 ml del plasma enriquecido a un nuevo tubo de ultracentrífuga de equilibrio. Las muestras se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5 % durante 30 minutos. Después de la incubación, los tubos de ultracentrífuga de equilibrio se centrifugaron a 600,000 g durante 5.5 horas a 37 °C. Después de la centrifugación, se extrajeron 50 µl de solución del centro de los tubos de ultracentrífuga como las muestras posteriores a la ultracentrifugación, seguido de la adición de 50 µl de plasma en blanco y 400 µl de solución de inactivación (patrones internos que contenían acetonitrilo (IS, alprazolam 100 nM, labetalol 500 nM y ketoprofeno 2 µM)) para precipitar proteínas y liberar compuestos. Las muestras se agitaron vorticialmente durante 2 minutos seguido de una centrifugación a 20,000 g durante 15 minutos a temperatura ambiente. El sobrenadante se diluyó con agua ultrapura y a continuación se usó para el análisis LC-MS/MS. Las muestras de estabilidad se prepararon transfiriendo 50 µl del plasma enriquecido a tubos de 0.6 ml y se incubaron a 37 °C, CO2 al 5 % durante 0.5 y 6 horas. Después de la incubación, se añadieron 50 µl de PBS (100 mM, pH 7.4) y 400 µl de solución de inactivación a las muestras de estabilidad. Y, a continuación, las muestras de estabilidad se trataron de la misma manera que las muestras postultracentrifugación. El sobrenadante se diluyó con agua

ultrapura y a continuación se usó para el análisis LC-MS/MS. También se usaron muestras del punto temporal de 0.5 horas como controles sin centrifugar. Las muestras del tiempo 0 se prepararon transfiriendo 50 µl de plasma enriquecido a tubos de 0.6 ml que contenían 50 µl de PBS, seguido de la adición de 400 µl de solución de inactivación para precipitar la proteína y liberar el compuesto. Y, a continuación, estas muestras se trataron de la misma manera que las muestras postultracentrifugación. El sobrenadante se diluyó con agua ultrapura y a continuación se usó para el análisis LC-MS/MS.

[00265] Análisis de datos: Todos los cálculos se realizaron usando Microsoft Excel. Las concentraciones del compuesto de prueba en las muestras de plasma y el plasma postultracentrifugación se determinaron a partir de las áreas máximas. Los porcentajes de compuesto de prueba unido se calcularon de la siguiente manera:

% no unido = (Área máxima posterior a la ultracentrifugación/Área máxima de control sin centrifugación) × 100 %

% unido = 100 % - % no unido

% restante a las 0.5 h = Relación de área 0.5 h/Relación de área 0 h × 100 %

% restante a las 6 h = Relación de área 6 h/Relación de área 0 h × 100 %

$$LogK = Log\left(\frac{\%\ \text{unido}}{100 - \%\ \text{unido}}\right)$$

[00266] El nivel de unión a la proteína plasmática humana, de rata y de ratón de los compuestos de la divulgación se informa en la **Tabla 42**. "+++" indica un valor de % unido inferior a 50, "++" indica un valor de % unido entre 50 y 75, y "+" indica un valor de % unido por encima de 75.

Tabla 42

Compuesto N.°	Unión a proteínas plasmáticas humanas (% unido)	Unión a proteínas plasmáticas de rata (% unido)	Unión a proteínas plasmáticas de ratón (% unido)
1	+		
7	+	+	+
8	+		
9	+	+	+
12	+		+
16	+		+
17	+		+
18	+		+
21	+		+
22	+		+
27	+		
30		+	+
31	+		
33	+		
44	+		
46	+	+	+
47	+		
60	+		+
68	+		+
74	+		
79	+		+
103	+		+
105	+		+
125	+		+

Ejemplo 11: Ensayo de inhibición de CYP

[00267] Se prepararon soluciones madre de compuestos de prueba en DMSO a concentraciones de 10 mM. La solución madre se diluyó a 2 mM con acetonitrilo. La concentración final de los compuestos de prueba fue de 10 µM. La concentración de inhibidor positivo se enumera en la **Tabla 43**. Para la preparación de la solución madre, si el control positivo no se pudiera disolver bien en la mezcla de DMSO y acetonitrilo (1:4) a la concentración más alta, otra mezcla de acetonitrilo y DMSO, la mezcla de acetonitrilo y H2O o DMSO se usarán para disolver el compuesto.

Tabla 43

Tabla 4. Concentración inhibidor de inhibidor positivo			
Isoforma de CYP	**Control positivo**	**Conc. de solución madre (µM)**	**Conc. final en el sistema (µM)**
CYP2D6, 3A4	Quinidina, Ketoconazol	100 µM	0.5 µM

[00268] Los detalles de preparación de estos sustratos se dan en la **Tabla 44**. Las soluciones de sustrato se almacenan en un congelador a -20 °C y se calientan a temperatura ambiente antes de su uso.

Tabla 44

Tabla 5. Preparación de la solución madre de sustrato				
Isoforma de CYP	**Sustrato**	**Conc. de sol. madre (mM)**	**Conc. final en el sistema (µM)**	**Tiempo de incub.**
2D6	Dextrometorfano	0.4 (en ACN)	2	20 min
3A4	Midazolam	0.2 (en MeOH + ACN)	1	5 min

[00269] Preparación de tampón de fosfato (100 mmol/l, pH 7.4): Para preparar la Solución A, se pesaron 7.098 g de hidrogenofosfato de disodio y se añadieron a 500 ml de agua pura y a continuación se sometieron a sonicación para disolver el contenido. Para preparar la Solución B, se pesaron 3.400 g de dihidrogenofosfato de potasio y se añadieron a 250 ml de agua pura y a continuación se sometieron a sonicación para disolver el contenido. La Solución A se puso en un agitador y se añadió lentamente la Solución B a la Solución A hasta que el pH alcanzó 7.4. Preparación de una solución de NADPH de 10 mmol/l: Se

disolvió NADPH a 8.334 mg/ml en tampón fosfato; la solución se preparó de nuevo antes de su uso.

[00270] La solución maestra se preparó de acuerdo con la **Tabla 45**. La incubación se realizó en placas de 96 pocillos profundos. Se dispensaron los siguientes volúmenes en cada pocillo de la placa de incubación: 179 µl de la mezcla de sustrato y HLM en tampón fosfato, 1 µl de la solución de trabajo del compuesto o el vehículo (mezcla de DMSO y acetonitrilo (1:4)). La placa de incubación se puso en el baño de agua y se precalentó a 37 °C durante 15 minutos antes de que comenzaran las reacciones mediante la adición de 20 µl de una solución de NADPH de 10 mmol/l en tampón fosfato. Después de la adición de NADPH, la placa de incubación se incubó a 37 °C durante el tiempo correspondiente. El ensayo se realizó por duplicado.

Tabla 45

Tabla 6. Preparación de la solución maestra

Tampón	Concentración de solución madre	Volumen	Concentración final
Microsomas	20 mg/ml	2 µl	0.2 mg/ml
Tampón fosfato	100 mM	176 µl	100 mM
Sustrato	-	1 µl	-

[00271] La reacción se interrumpió mediante la adición de 1.5 volúmenes (300 µl) de acetonitrilo frío que contenía ácido fórmico al 3 % y patrones internos (labetalol 200 nM, alprazolam 200 nM y tolbutamida 200 nM). La placa se centrifugó a 3,220 g durante 40 minutos. Se transfirieron 100 µl del sobrenadante a una placa nueva. El sobrenadante se diluyó con 100 µl de agua pura. Las muestras se mezclaron bien y se analizaron usando UPLC/MS/MS.

[00272] Análisis de datos: Se comprueban las áreas de integración máxima automática para todas las muestras. El área máxima del analito y el área máxima del patrón interno se exportan a una hoja de cálculo de Excel. La inhibición de cada enzima P450 en los microsomas hepáticos humanos se mide como el porcentaje de disminución de la actividad de

formación de metabolitos marcadores en comparación con los controles no inhibidos (= 100 % de actividad).

[00273] El porcentaje de actividad restante se calculó de la siguiente manera:

Relación de área = área máxima del analito/área máxima del patrón interno

Actividad restante (%) = relación de área del compuesto de prueba/relación de área del vehículo*100 %

% de inhibición = 100-actividad restante (%)

[00274] El % de inhibición de los compuestos de la divulgación para CYP2D6 y CYP3A4 se informa en la **Tabla 46.**

Tabla 46

Compuesto N.°	**% de inhibición de CYP2D6 a 10 µM**	**% de inhibición de CYP3A4 a 10 µM**
7	6.78	ND
9	7.19	ND
12	8.45	ND
16	15.6	ND
18	12.1	35.2
27	8.96	ND
30	11.2	12.2
46	7.43	2.26
68	10.9	ND
74	7.27	ND
79	8	ND
103	8.7	ND
105	2.73	ND
125	20.6	23.8

ND = No disponible

Ejemplo 12: Ensayo de inhibición de hERG

[00275] La línea celular HEK 293 expresada de forma estable en hERG (Cat. n.º K1236) se adquirió en Invitrogen. Las células se cultivan en DMEM al 85 %, FBS dializado al 10 %, NEAA 0.1 mM, HEPES 25 mM, 100 U/ml de penicilina-estreptomicina y 5 µg/ml de blasticidina y 400 µg/ml de geneticina. Las células se dividen usando TrypLE™ Express aproximadamente tres veces por semana y se mantienen entre ~40 % y ~80 % de confluencia. Antes del ensayo, las células se colocaron en los cubreobjetos a 5 × 105 células/por placa de cultivo celular de 6 cm y se indujeron con doxiciclina a 1 µg/ml durante 48 horas.

[00276] Solución externa (en mM): NaCl 132, KCl 4, CaCl2 3, MgCl2 0.5, glucosa 11.1 y HEPES 10 (pH ajustado a 7.35 con NaOH). Solución interna (en mM): KCl 140, MgCl2 2, EGTA 10, HEPES 10 y MgATP 5 (pH ajustado a 7.35 con KOH). Preparación de la solución de trabajo para el compuesto de prueba: Los compuestos de prueba se prepararon inicialmente en DMSO con una concentración final de 10 mM como solución madre. La solución madre de cada compuesto se diluyó en serie en una relación de 1:3 con DMSO para preparar 3 soluciones intermedias adicionales, incluyendo 3.33, 1.11 y 0.37 mM.

[00277] Antes de realizar el ensayo de hERG, las soluciones de trabajo se prepararon mediante la dilución de 1000 veces de soluciones intermedias 10, 3.33, 1.11 y 0.37 mM usando solución extracelular, mientras que la solución de trabajo 30 µM se preparó mediante una dilución de 333.333 veces de solución madre de DMSO 10 mM, de modo que la concentración final de la solución de trabajo fue de 30, 10, 3.33, 1.11 y 0.37 µM. La concentración final de DMSO en las soluciones de trabajo se mantuvo en el intervalo del 0.1-0.3 % (v/v).

[00278] Procedimiento experimental: Se retiró el cubreobjetos de la placa de cultivo celular y se colocó en la platina del microscopio en la cámara de baño. Se localizó una célula deseable usando el objetivo de 10 aumentos. La punta del electrodo se ubicó bajo el microscopio utilizando el objetivo de 10 aumentos enfocando sobre el plano de las células. Una vez que la punta estuvo enfocada, el electrodo se avanzó hacia la célula usando los controles gruesos del manipulador, mientras simultáneamente se movía el objetivo para mantener la punta enfocada. Cuando estuvo directamente sobre la célula, se usaron los controles finos del manipulador para acercarse a la superficie de la célula en pequeños pasos, usando el objetivo de 40 aumentos. Se aplicó una succión suave a través del puerto lateral del portaelectrodos para formar un sello de gigaohmios.

[00279] Se usó Cfast para eliminar la corriente de capacidad que coincide con el paso de voltaje. La configuración de toda la célula se obtuvo aplicando succión fuerte, breve y repetitiva hasta que se rompió el parche de membrana. El potencial de membrana se fijó en -60 mV en este punto para garantizar que los canales de hERG no estuvieran abiertos. A continuación, los picos de corriente de capacidad se cancelaron usando el Cslow en el amplificador.

[00280] El potencial de retención se ajustó a -90 mV durante 500 ms; la corriente se registró a 20 kHz y se filtró a 10 kHz. La corriente de fuga se probó a -80 mV durante 500 ms.

[00281] La corriente de hERG se provocó mediante la despolarización a +30 mV durante 4.8 segundos y a continuación el voltaje se llevó de nuevo a -50 mV durante 5.2 segundos para eliminar la inactivación y observar la corriente de cola de desactivación. Se usó la cantidad máxima de tamaño de corriente de cola para determinar la

amplitud de corriente de hERG. La corriente se registró durante 120 segundos para evaluar la estabilidad de corriente. Solo las células estables con parámetros de registro por encima del umbral procedieron con administraciones de fármacos adicionales. Se aplicó control de vehículo a las células para establecer el valor inicial. Una vez que se encontró que la corriente de hERG se estabilizó durante 5 minutos, se aplicó la solución de trabajo. Se registró la corriente de hERG en presencia del compuesto de prueba durante aproximadamente 5 minutos para alcanzar el estado estable y a continuación se capturaron 5 barridos. Para la prueba de respuesta a la dosis, se aplicaron 5 dosis del compuesto de prueba a las células de forma acumulativa de concentraciones bajas a altas. Para asegurar el buen rendimiento de las células cultivadas y de las operaciones, también se usó el control positivo, dofetilida, con 5 dosis para ensayar el mismo lote de células.

[00282] Se usaron los siguientes criterios para determinar la aceptabilidad de los datos: resistencia de sellado inicial >1 GΩ; corrientes de fuga <50 % de las corrientes de cola máximas de control en cualquier momento; la amplitud máxima de la cola >300 pA; resistencia de membrana Rm >500 MΩ; resistencia de acceso (Ra) <15 MΩ; disminución aparente de la corriente máxima <2.5 % por min.

[00283] Los datos que cumplían los criterios anteriores para la calidad de la corriente de hERG se analizaron adicionalmente en las siguientes etapas. El porcentaje de inhibición de corriente se calculó usando la siguiente ecuación: (Nota: Se usaron el software PatchMaster o Clampfit para extraer la corriente máxima de los datos originales).

$$\text{Inhibición de corriente máxima} = \left(1 - \frac{\text{Corriente máxima de cola}_{\text{compuesto}}}{\text{Corriente máxima de cola}_{\text{vehículo en blanco}}}\right) \times 100$$

[00284] La curva de respuesta a la dosis de los compuestos de prueba se representó con el % de inhibición frente a la concentración de los compuestos de prueba usando Graphpad Prism 6.0, y se ajustaron los datos a una curva de respuesta a la dosis sigmoidea con una pendiente variable.

[00285] El CI_{50} de los compuestos de la divulgación se informa en la **Tabla 47.**

Tabla 47

Compuesto N.°	**Canal de hERG: CI50 (uM)**
7	> 30.0
9	12.1
12	> 10.0
16	4.31
18	5.28
27	> 10.0
30	> 30.0
46	8.63
60	> 30.0
68	> 30.0
74	4.84
79	> 30.0
103	> 10.0
105	11.8
125	7.67
160	11.5

Ejemplo 13: Estudios PK (farmacocinéticos) de ratas *in vivo*

[00286] Los estudios se realizaron en ratas macho Sprague Dawley, tres ratas por grupo, o ratones macho CD1, tres ratones por grupo. Los compuestos se dosificaron en el orden de 1.0 mg/kg i.v. (vehículo: etanol: % de PEG400 en agua desionizada, en proporciones adecuadas para dosificar una solución transparente)y 3.0 mg/kg o 10 mg/kg p.o. (vehículo: metilcelulosa al 1 %: 1,500 cP en agua DI (p/v)). Todos los animales tuvieron libre acceso a comida y agua. Puntos temporales de PK i.v. en ratas: Plasma: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 y 24 h; puntos temporales de PK p.o. en ratas: Plasma: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 y 24 h. Puntos temporales de PK i.v. en ratones: Plasma: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 y 48 h; puntos temporales de PK p.o. en ratones: Plasma: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 y 48 h. Las concentraciones de compuesto en las muestras de plasma se analizaron usando un método LC-MS/MS. Para los cálculos farmacocinéticos se usó WinNonlin (PhoenixTM, versión 6.1) u otro software similar.

[00287] Los datos farmacocinéticos de los estudios PK de ratón y rata se muestran en las **Tablas 48** a **51** a continuación. Los datos PK en ratones a los que se dosificó 1 mg/ml IV de compuestos de la divulgación se informan en la **Tabla 48**. Los datos PK en ratones a los que se dosificaron 10 mg/ml PO de compuestos de la divulgación se informan en la **Tabla 49**. Los datos PK en ratas a las que se dosificó 1 mg/ml IV de compuestos de la divulgación se informan en la **Tabla 50**. Los datos PK en ratas a las que se dosificaron 3 o 10 mg/ml PO de compuestos de la divulgación se informan en la **Tabla 51**.

Tabla 48

Compuesto N.°	C_0 media (nmol/l)	VC de C_0 (%)	C_I medio (l/h/kg)	VC de C_I (%)	$T_{1/2}$ media (h)	VC de $T_{1/2}$ (%)	$AUC_{Última}$ media (h*nmol/l)	VC de $AUC_{Última}$ (%)	AUC_{Inf} media (h*nmol/l)	VC de AUC_{Inf} (%)
9	5.37	9.68	3.42	8.19	5.37	9.68	4880	7.76	4900	7.88
17	601	14.9	72.2	8.24	0.504	5.23	231	8.67	232	8.62
18	333	23	2.02	13.9	20.7	8.54	6770	11.1	8330	13
30	457	29.1	2.6	15.2	8.6	9.79	6380	16.3	6510	16.5
46	470	8.33	1.76	10.2	15.7	5.7	8400	8.94	9540	10.3
60	350	5.87	2.42	10.2	11.8	10.9	6520	9.06	6930	10.8
103	349	23.4	0.64	26.9	69.5	23.5	10400	11.9	27500	29.1
105	412	12.7	0.682	2.99	55.9	11	11300	7.07	24500	2.99

Tabla 49

Compuesto N.°	$C_{Máx}$ media (nmol/l)	VC de $C_{Máx}$ (%)	$T_{Máx}$ media (h)	VC de $T_{Máx}$ (%)	$T_{1/2}$ media (h)	VC de $T_{1/2}$ (%)	$AUC_{Última}$ media (h*nmol/l)	VC de $AUC_{Última}$ (%)	AUC_{Inf} media (h*nmol/l)	VC de AUC_{Inf} (%)	Biodisponibilidad (%)
9	1470	12.4	5.67	71.3	ND	ND	1470	12.4	34200	11.4	70.3
17	349	6.62	0.417	34.6	1.15	ND	497	6.66	519	ND	21.6
18	1310	8.66	6.67	34.6	23.4	ND	45800	6.51	ND	ND	67.6
30	2160	11.8	8	0	ND	ND	72800	3.5	ND	ND	114
46	2370	4.26	ND	ND	8	0	67700	7.88	ND	ND	80.6
60	1120	4.72	8	0	ND	ND	29800	10.5	ND	ND	45.7
103	152	18.4	13.3	69.3	ND	ND	6060	24.4	ND	ND	5.82
105	2350	14.4	12	88.2	48.5	ND	96100	11.6	ND	ND	85

ND no disponible

Tabla 50

Compuesto N.°	C_0 media (nmol/l)	VC de C_0 (%)	C_I medio (l/h/kg)	VC de C_I (%)	$T_{1/2}$ media (h)	VC de $T_{1/2}$ (%)	$AUC_{Última}$ media (h*nmol/l)	VC de $AUC_{Última}$ (%)	AUC_{Inf} media (h*nmol/l)	VC de AUC_{Inf} (%)
7	212	19.8	17.7	28.1	5.31	33.8	659	15	1000	33.4
30	311	7.86	8.59	26.7	3.62	19.8	2010	23.8	2030	24.4
46	301	11.4	6.73	7.43	5.65	24.9	2350	4.25	2490	7.12
60	425	12.4	5.48	8.91	5.61	15.9	2910	9.18	3050	8.68
79	663	10.1	13.7	9.99	1.38	7.1	1200	9.38	1220	9.61
103	199	18.1	1.56	39.4	63	39.6	2790	15	12300	50.8
105	411	21.5	1.77	11.6	27.1	12.6	4410	3.91	9520	11

Tabla 51

Compuesto N.°	$C_{Máx}$ media (nmol/l)	VC de $C_{Máx}$ (%)	$T_{Máx}$ media (h)	VC de $T_{Máx}$ (%)	$T_{1/2}$ media (h)	VC de $T_{1/2}$ (%)	$AUC_{Última}$ media (h*nmol/l)	VC de $AUC_{Última}$ (%)	AUC_{Inf} media (h*nmol/l)	VC de AUC_{Inf} (%)	Biodisponibilidad (%)
7[a]	224	30.7	3.33	34.6	ND	ND	2400	30.5	ND	ND	110
7[b]	610	50.5	3.33	34.6	ND	ND	7820	58.4	ND	ND	105
30[a]	276	27.5	3.33	34.6	ND	ND	3250	21.5	ND	ND	53.9
46[a]	462	7.53	3.33	34.6	5.73	ND	6280	3.68	ND	ND	89
60[a]	152	14.2	5.33	43.3	ND	ND	2430	15.9	ND	ND	27.9
79[a]	508	34.5	1	0	2.53	22.4	2270	28.4	2420	26.6	65.9
103[a]	40.2	14.8	8	0	ND	ND	794	13.6	ND	ND	9.49
105[a]	592	6.15	6.67	34.6	ND	ND	11900	2.68	ND	ND	90.2

[a] Dosis de 3 mg/kg ; [b] Dosis de 10 mg/kg ; ND no disponible

Modelos *in vivo*

Estudio de eficacia del antagonista de AHR y el inhibidor de puntos de control anti PD-1 en el modelo de cáncer colorrectal de ratón CT26 en ratones Balb/c

[00288] Se obtuvieron ratones hembra de entre seis y ocho semanas de edad en Charles River Laboratory (C57BL/6NCrl). Las líneas de células tumorales de ratón WT-CT26 se obtuvieron en la Colección Americana de Cultivos Tipo, se ensayaron para detectar micoplasmas y otros patógenos en los servicios de Charles River Research Animal Diagnostics y se cultivaron de acuerdo con sus directrices. Todos los estudios se realizaron de acuerdo con la Política de CRADL sobre el cuidado, bienestar y tratamiento de animales de laboratorio. Los ratones, desde el día en que se inoculó el tumor, se monitorizaron un mínimo de tres veces por semana por el investigador o el personal veterinario en busca de anomalías clínicas que pudieran requerir eutanasia. Estas incluían diarrea crónica y/o grave que llevara a una deshidratación de moderada a grave, evidencia de infección que no era fácilmente tratable, postura encorvada junto con otros signos clínicos si era debilitante o se prolongaba durante más de tres días, incapacidad/falta de voluntad para deambular para alcanzar la comida o agua, u otros signos clínicos juzgados por personal técnico experimentado como indicativos de morbilidad o estado moribundo. Los ratones que mostraron una pérdida neta de peso corporal >20 % en comparación con la medición del peso inicial se sacrificaron.

[00289] CT26 es una línea celular de carcinoma de colon murino obtenida de la ATCC. Las células CT26 se cultivaron en RPMI complementado con FBS al 10 %. Se resuspendieron células CT26 de paso bajo a $5x10^5$ células/ml en 100 µl de PBS

y se implantaron por vía subcutánea en el costado inferior derecho afeitado de ratones Balb/c de 6-8 semanas de edad. El día del implante subcutáneo de las células tumorales se definió como Día 0.

[00290] Una vez que se alcanzaron los criterios de inclusión, los animales se distribuyeron en grupos de tratamiento de modo que la carga tumoral media en cada grupo estuviera dentro del 10 % de la media global. Los ratones se dosificaron individualmente por peso corporal el día del tratamiento.

[00291] Después de 1 semana desde la inoculación, los ratones con un tamaño promedio de tumor de ~ 60 mm^3 se asignaron al azar y estuvieron disponibles para comenzar el tratamiento. (Figura 1) El antagonista de AhR se dosificó por vía oral, todos los días (CD) a 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg durante 14 días. Se dosificó tres veces por vía intraperitoneal anti PD-1 (BioXcell RMPl-14) o anti PD-L1, a 100 µg/kg cada tres días a partir del día 14.

[00292] Los tumores se monitorizaron a través de mediciones perpendiculares del diámetro del tumor y se calcularon usando la fórmula (mm^3) = 0.52x(longitud) × $(anchura)^2$ y mediante medición con calibrador todos los días y el peso corporal se midió tres veces por semana. En el punto extremo, los tumores se recuperaron y se analizaron mediante citometría de flujo o IHC en busca de células inmunitarias tumorales infiltradas.

Expresión génica dependiente de AHR en un tumor, bazo e hígado

[00293] La expresión génica dependiente de AHR se medirá en muestras de tejido tales como un tumor o hígado. El ARN se extraerá del tejido mediante un kit de aislamiento de ARN tal como Qiagen. La extracción de ARN se realizará a partir

de células totales o después de la clasificación de células para poblaciones específicas de células tales como células tumorales, linfocitos T asociados a tumores, células mieloides asociadas a tumores, macrófagos asociados a tumores u otros. La expresión génica se determinará mediante RT-PCR cuantitativa usando sondas para genes específicos, incluido un gen constitutivo tal como Gapdh para la normalización. Los genes dependientes de AHR que se examinarán incluyen, pero sin limitación: CYP1A1, CYP1B1, AHRR, IDO1, IDO2, IL22, IL6, VEGFA, STAT3, cdc2, MMP13, MMP-9.

Ejemplo 14: Metabolismo farmacológico y perfiles farmacocinéticos para los Compuestos N.° 9 y 46

[00294] Los Compuestos N.° 9 y 46 tienen los siguientes perfiles de DMPK *in vitro*.

Tabla 52

Compuesto N.°	**46**	**9**
Aclaramiento intrínseco de hepatocitos humanos, Cl_{Int} de Hheps en suspensión (% de Qh) Hep. en placas (% de Qh)	<31 <1 (1.0 Todos)	<31 2.1 (0.6 Todos)

Cl_{Int} de hep. de rata/ratón en suspensión (% de Qh)	<24 / <33	<24 / <33
Cl_{Int} de hep. de mono en suspensión (% de Qh)	<24 (a1 y 0.1 mM)	<24 (a1 y 0.1 mM)
% de PPB de unión a proteínas plasmáticas (h/m/r/d/mon)	89.2/92.5/89.8/89.0/88.7	89.1/89.6/90.2/87.6/85.1
Permeabilidad aparente de Caco 2 $P_{ap.\ (A-B)/(B-A)}$ (10^{-6}, cm/s) (+0.5 % de BSA)	12.6/16.4	9.6/25
Inhibición de CYP	Negativa	Negativa

[00295] Los Compuestos N.° 9 y 46 tienen los siguientes perfiles de DMPK ***in vivo***.

Tabla 53

Compuesto N.°	**46**	**9**
$T_{1/2}$ de ratón (h)	15.7	5.4

CL de ratón (ml/min/kg)	1.8 (2 % de Qh)	3.4 (3.85 % de Qh)
Vss de ratón (l/kg)	2.3	1.9
% de F de ratón	80.6	70.3
$T_{1/2}$ de rata (h)	5.6	5.4
CL de rata (ml/min/kg)	6.7 (9 % de Qh)	4.1 (5.8 % de Qh)
Vss de rata (L/kg)	3.1	1.75
% de F de rata	89	77

[00296] En la figura 14 se muestra un gráfico de la concentración plasmática media en el tiempo para el Compuesto N.° **46** después de 1 mg/kg IV y 10 mg/kg PO en ratones CD1. En la figura 15 se muestra un gráfico de la concentración plasmática media en el tiempo para el Compuesto N.° **46** después de 1 mg/kg IV y 3 mg/kg PO en ratas SD.

[00297] En la figura 16 se muestra un gráfico de la concentración plasmática media en el tiempo para el Compuesto N.° **9** después de 1 mg/kg IV y 10 mg/kg PO en ratones CD1. En la figura 17 se muestra un gráfico de la concentración plasmática media en el tiempo para el Compuesto N.° **9** después de 1 mg/kg IV y 3 mg/kg PO en ratas SD.

Ejemplo 15: Terapia de combinación con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI)

[00298] Se realizaron estudios para identificar potentes moduladores selectivos de dosis baja del receptor de hidrocarburos de arilo que antagonizaban la actividad de los metabolitos de triptófano en solitario o en combinación con inhibidores de puntos de control (ICI) para múltiples tipos de cáncer.

[00299] La eficacia antitumoral del Compuesto N.° **7** en el modelo singénico CT26. Se implantaron células CT26 por vía subcutánea en ratones Balb/c que a continuación se asignaron al azar y se trataron con un anticuerpo PD-L1 en solitario o con un anticuerpo PD-L1 en combinación con el Compuesto N.° **7**. El Compuesto N.° **7** se dosificó PO, 3 mg/kg, p.o. una vez al día durante 14 días de dosificación combinada con anticuerpo anti PD-L1 dosificado a 10 mg/kg IP cada 3 días. Las curvas de crecimiento tumoral del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **7** se muestran en la figura 2. La administración conjunta del Compuesto N.° **7** con el anticuerpo PD-L1 mostró una reducción del volumen tumoral p = 0.0039 (Mann-Whitney, prueba no paramétrica). Además, el peso del tumor tras la finalización del estudio del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **7** se muestra en la figura 3. La administración conjunta del Compuesto N.° **7** con el anticuerpo PD-L1 mostró una reducción del peso tumoral p = 0.041 (Mann-Whitney, prueba no paramétrica).

[00300] La eficacia antitumoral del Compuesto N.° **30** en el modelo singénico CT26. Se implantaron por vía subcutánea células CT26 en ratones Balb/c que a continuación se asignaron al azar y se trataron con el Compuesto N.° **30** en solitario, el anticuerpo PD-L1 en solitario o un anticuerpo PD-L1 en combinación con el Compuesto N.° **30**. El Compuesto N.° **30** se dosificó PO, 10 mg/kg, p.o. una vez al día durante 14 días de dosificación combinada con anticuerpo anti PD-L1 dosificado a 10 mg/kg IP cada 3 días. Las curvas de crecimiento tumoral del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el Compuesto N.° **30** en solitario o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **30** se muestran en las figuras 4 y 6. La administración conjunta del Compuesto

N.° **30** con el anticuerpo PD-L1 mostró una reducción del volumen tumoral p = 0.039 (figura 4, Mann-Whitney, prueba no paramétrica) y p = 0.350 (figura 6, prueba de Kruskal Wallis seguida de la prueba de comparación múltiple no paramétrica de Dunn). Además, el peso del tumor tras la finalización del estudio del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el Compuesto N.° **30** en solitario, o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **30** se muestra en las figuras 5 y 7. La administración conjunta del Compuesto N.° **30** con el anticuerpo PD-L1 mostró una reducción del peso tumoral p = 0.067 (figura 5, Mann-Whitney, prueba no paramétrica) y p = 0.0004 (figura 7, prueba de Kruskal Wallis seguida de la prueba de comparación múltiple no paramétrica de Dunn).

[00301] La eficacia antitumoral del Compuesto N.° **9** en el modelo singénico CT26. Se implantaron por vía subcutánea células CT26 en ratones Balb/c que a continuación se asignaron al azar y se trataron con el Compuesto N.° **9** en solitario, el anticuerpo PD-L1 en solitario o un anticuerpo PD-L1 en combinación con el Compuesto N.° **9**. El Compuesto N.° **9** se dosificó PO, 10 mg/kg (figura 8) o 1 mg/kg (figura 10), p.o. una vez al día durante 14 días de dosificación combinada con anticuerpo anti PD-L1 dosificado a 10 mg/kg IP cada 3 días. Las curvas de crecimiento tumoral del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el Compuesto N.° **9** en solitario o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **9** se muestran en las figuras 8 y 10. La administración conjunta del Compuesto N.° **9** con el anticuerpo PD-L1 mostró una reducción del volumen tumoral p = 0.0070 (figura 8, Mann-Whitney, prueba no paramétrica) y p = 0.0039 (figura 10, prueba de Kruskal Wallis seguida de la prueba de comparación múltiple no paramétrica de Dunn). Además, el peso del tumor tras la finalización del estudio del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el Compuesto

N.° **9** en solitario, o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **9** se muestra en las figuras 9 y 11. La administración conjunta del Compuesto N.° **9** con el anticuerpo PD-L1 mostró una reducción del peso tumoral p = 0.0114 (figura 9, Mann-Whitney, prueba no paramétrica) y p = 0.0029 (figura 11, prueba de Kruskal Wallis seguida de la prueba de comparación múltiple no paramétrica de Dunn). En general, el Compuesto N.° **9** en combinación con PD-L1 disminuye el volumen y el peso del tumor en comparación con PD-L1 en solitario.

[00302] La eficacia antitumoral del Compuesto N.° **46** en el modelo singénico CT26. Se implantaron por vía subcutánea células CT26 en ratones Balb/c que a continuación se asignaron al azar y se trataron con el Compuesto N.° **46** en solitario, el anticuerpo PD-L1 en solitario o un anticuerpo PD-L1 en combinación con el Compuesto N.° **46**. El Compuesto N.° 46 se dosificó PO, 10 mg/kg, p.o. una vez al día durante 14 días de dosificación combinada con anticuerpo anti PD-L1 dosificado a 10 mg/kg IP cada 3 días. Las curvas de crecimiento tumoral del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el Compuesto N.° **46** en solitario o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **46** se muestran en la figura 12. La administración conjunta del Compuesto N.° **46** con el anticuerpo PD-L1 mostró una reducción del volumen tumoral. Además, el peso del tumor tras la finalización del estudio del vehículo frente al anticuerpo PD-L1 de agente único o el Compuesto N.° **46** en solitario, o el anticuerpo PD-L1 con el Compuesto N.° **46** se muestra en la figura 13. La administración conjunta del Compuesto N.° **46** con el anticuerpo PD-L1 mostró una reducción del peso tumoral.

Tabla 54 - Datos de farmacología *in vivo* para el modelo CT26

Compuesto N.°	**Dosis (mg/kg)**	**$C_{máx}$ (nM)**	**$C_{mín}$ (nm)**	**CI_{50} de CYP1A1 de ratón**

30	10	5,880	1,725	2.9 nM (~56 % de ef.) (n = 3)
9	10	4,964	849	2.7 nM (~55 % de ef.) (n = 3)
46	10	17,339	12,350	18.5 nM (~96 % de ef.) (n = 4)

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.