



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 489**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07804890 .7**
96 Fecha de presentación : **03.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2074122**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2009**

54 Título: **Compuesto de pirido (2,3-d) piridinona y sus uso como inhibidores de PI3.**

30 Prioridad: **15.09.2006 US 845065 P**
03.07.2007 US 947852 P
30.07.2007 US 952628 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2011

73 Titular/es: **PFIZER PRODUCTS Inc.**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

72 Inventor/es: **Cheng, Hengmiao;**
Bhumralkar, Dilip;
Dress, Klaus, Ruprecht;
Hoffman, Jacqui, Elizabet;
Johnson, Mary, Catherine;
Kania, Robert, Steven;
Le, Phuong, Thi, Quy;
Nambu, Mitchell, David;
Pairish, Mason, Alan;
Plewe, Michael, Bruno y
Tran, Khanh, Tuan

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 366 489 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirido (2, 3-D) piridinona y sus uso como inhibidores de PI3

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de 4-metilpiridopirimidinona novedosos, y las sales de los mismos, su síntesis, y su uso como moduladores o inhibidores de la enzima fosfoinosítido 3-quinasa alfa (PI3-K α). Los compuestos de la presente invención son útiles para modular (por ejemplo inhibir) la actividad de la PI3-K α y para tratar enfermedades o afecciones mediadas por la PI3-K α , tal como por ejemplo, estados patológicos asociados a crecimiento anormal de células tal como cáncer.

Antecedentes

10 Las fosfoinosítido 3 - quinazas (PI3 - K) catalizan la síntesis de los segundos mensajeros PI(3)P, PI(3,4)P₂, y PI(3,4,5)P₃ (PIP₃) del fosfatidilinositol (PI). (Fruman y col., Phosphoinositide kinases, Annu. Rev. Biochem. 67 (1998), p. 481-507; Knight y col., A Pharmacological Map of the PI3-K Family Defines a Role for p110 α in Insulin Signaling, Cell 125 (2006) p. 733-747). En el contexto celular apropiado, estos tres lípidos controlan diversos procesos fisiológicos incluyendo crecimiento celular, supervivencia, diferenciación y quimiotaxis. (Katso y col., Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17 (2001), p. 615 - 675). La familia de PI3 - K comprende al menos 15 enzimas diferentes, subclasificadas por homología estructural, con distintas especificidades de sustrato, patrones de expresión, y modos de regulación. La isoforma principal de PI3-quinasa en cáncer es la clase I de PI3-K α , constituida por subunidades catalíticas (p110 α) y de adaptador (p85). (Stirdivant y col., Cloning and mutagenesis of the p110 α subunit of human phosphoinositide 3'-hidroxykinase, Bioorg, Med. Chem. 5 (1997), p. 65 - 74.)

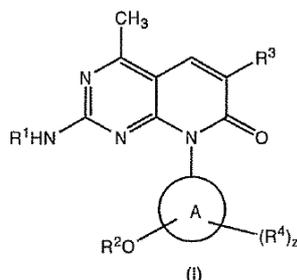
Los fosfolípidos 3-fosforilados (PIP₃) generados por la PI3-K actúan como segundos mensajeros reclutando quinazas con dominios de unión a lípidos (incluyendo regiones de homología a plekstrina (PH)), tales como Akt y quinasa - 1 dependiente de fosfoinosítido (PDK1). (Vivanco y Sawyers, The Phosphatidylinositol 3 - Kinase-Akt Pathway in Human Cancer, Nature Reviews Cancer 2 (2002), p. 489 - 501.). La unión de Akt a PIP₃ de membrana provoca la translocación de Akt a la membrana plásmática, poniendo Akt en contacto con PDK1, que es responsable de activar Akt. La fosfatasa supresora de tumores, PTEN, desfosforila PIP₃ y por lo tanto actúa como un regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-K, Akt y PDK1 son importantes en la regulación de muchos procesos celulares que incluyen la regulación del ciclo celular, proliferación, supervivencia, apoptosis y motilidad y son componentes significativos de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como cáncer, diabetes e inflamación inmune. Varios componentes de la ruta PI3-K/Akt/PTEN están implicados en oncogénesis. Además de las tirosina quinazas receptoras del factor de crecimiento, la adhesión celular dependiente de integrina y receptores acoplados a la proteína G activan la PI3-K tanto directamente como indirectamente mediante moléculas adaptadoras. La pérdida funcional de PTEN (el gen supresor de tumores más comúnmente mutado en cáncer después de p53), las mutaciones oncogénicas en el gen PIK3CA que codifica la PI3-K α , la amplificación del gen PIK3CA y la sobreexpresión de Akt se han establecido en muchas malignidades (véase, por ejemplo, Samuels, y col., High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers, Science 304 (2004), p. 554; Broderick y col., Mutations in PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas, Cancer Research 64 (2004), p. 5048 - 5050.)

Los derivados de pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona se conocen en la técnica. El documento WO2005/105801 da a conocer derivados de 2-amino-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona como inhibidores de PI3, en los que el grupo amino anteriormente mencionado se sustituye por un grupo pirrolidilo. El documento US2004/0009993 da a conocer derivados de pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, insustituídos en la posición 6, como inhibidores de telomerasa. Los documentos WO2007/044698 y WO2007/044813, ambos sin publicar en la fecha de prioridad más antigua de la presente solicitud, dan a conocer determinados derivados de pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona como inhibidores de PI3-K α .

La PI3-K α es de este modo una diana atractiva para el desarrollo de fármacos contra el cáncer ya que tales agentes se esperaría que inhibieran la proliferación y vencieran la resistencia a agentes citotóxicos en células de cáncer. Existe la necesidad de proporcionar nuevos inhibidores de la PI3-K α que sean buenos candidatos a fármacos. Deben ser biodisponibles, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables.

Sumario

Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (t)



50

o una sal del mismo,

en la que:

R¹ es H o alquilo (C₁ a C₆) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁵;

A es un grupo cicloalquilo de 3 a 10 miembros:

5 R^2 es alquilo (C₁ a C₆) sustituido con al menos un grupo R^6 , cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), heteroarilo (C₂ a C₉), $-NR^{7a}R^{7b}$, o $-N=CR^{8a}R^{8b}$ en los que cada uno de dichos cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), y heteroarilo (C₂ a C₉) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^9 ;

R^3 es alquilo (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), alqueno (C₂ a C₈), alquino (C₂ a C₈), halógeno, ciano, $-(CH_2)_nC(O)OR^{10}$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b})$, COR^{12} , arilo (C₆ a C₁₄) o heteroarilo (C₂ a C₉), en los que dichos alquilo (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), alqueno (C₂ a C₈), alquino (C₂ a C₈), arilo (C₆ a C₁₄) y heteroarilo (C₂ a C₉), están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo R^9 ;

10 cada R^4 es independientemente -OH, halógeno, CF_3 , $-NR^{11a}R^{11b}$, alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₁ a C₆), alquino (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), ciano, cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), heteroarilo (C₂ a C₉), $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-S(O)_mR^{12}$, $-S(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-NR^{18}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)OR^{10}$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b})$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-NR^{11a}C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₁ a C₆), alquino (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), y heteroarilo (C₂ a C₉) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{13} ;

15 cada R^5 es independientemente -OH, halógeno, CF_3 , $-NR^{11a}R^{11b}$, alquilo (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), ciano, cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), heteroarilo (C₂ a C₉), $-S(O)_mR^{12}$, $-S(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-C(O)R^{12}$ o $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$ en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), y heteroarilo (C₂ a C₉) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^9 ;

20 cada R^6 es independientemente -OH, alquino (C₁ a C₆), ciano, cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), heteroarilo (C₂ a C₉), $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-S(O)_mR^{12}$, $-S(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-NR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)OR^{10}$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b})$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-NR^{11a}C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ en los que cada uno de dichos alquino (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), y heteroarilo (C₂ a C₉) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{13} ;

25 R^{7a} y R^{7b} son cada uno de ellos independientemente H, alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₂ a C₆), alquino (C₂ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), o arilo (C₆ a C₁₄), en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₂ a C₆), alquino (C₂ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), y arilo (C₆ a C₁₄), está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^9 ; o R^{7a} y R^{7b} se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico tiene de 1 a 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre el grupo constituido por N, O, y S y en el que dicho anillo cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^9 ;

30 R^{8a} y R^{8b} son cada uno de ellos independientemente H, alquilo (C₁ a C₆), o cicloalquilo (C₃ a C₁₀), en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), y cicloalquilo (C₃ a C₁₀), está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^9 ;

35 cada R^9 es independientemente -OH, halógeno, CF_3 , $-NR^{11a}R^{11b}$, alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₁ a C₆), alquino (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), ciano, cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), heteroarilo (C₂ a C₉), $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$, $-S(O)_mR^{12}$, $-S(O)_mNR^{11a}R^{11b}$, $-NR^{11a}S(O)_mR^{12}$, $-(CH_2)_nC(O)OR^{10}$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b})$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12}$ o $-NR^{11a}C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₁ a C₆), alquino (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄) y heteroarilo (C₂ a C₉) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{13} ;

cada R^{10} es independientemente H, o alquilo (C₁ a C₆);

40 R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H, alquilo (C₁ a C₆), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), heteroarilo (C₂ a C₉), o arilo (C₆ a C₁₄), en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), heteroarilo (C₂ a C₉), y arilo (C₆ a C₁₄), está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{13} ;

45 cada uno de R^{12} es independientemente alquilo (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), heteroarilo (C₂ a C₉), o arilo (C₆ a C₁₄), en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), heteroarilo (C₂ a C₉), y arilo (C₆ a C₁₄), está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R^{13} ;

cada R^{13} es independientemente -OH, halógeno, CF_3 , alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₁ a C₆), alquino (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), ciano, cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), heteroarilo (C₂ a C₉), amino, carbonilo, C-amido, sulfinilo, S-sulfonamido, C-carboxilo, N-amido, o N-carbamilo;

cada m es independientemente 1 o 2;

50 cada n es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4; y

cada z es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

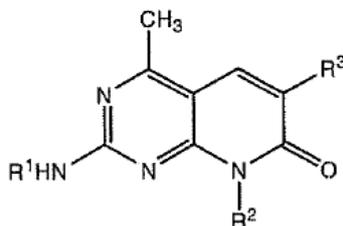
Un aspecto de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, en la que A se selecciona entre el grupo constituido por ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

55 Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, en la que R^3 es arilo (C₆ a C₁₄) o heteroarilo (C₂ a C₉), en los que dichos arilo (C₆ a C₁₄) o heteroarilo (C₂ a C₉), están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo R^9 .

60 Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, que se selecciona entre el grupo constituido por: 2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-8-[trans-4-(2-hidroxi-etoxi)ciclohexil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxi-etoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxi-etoxi)ciclohexil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-3-ilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxi-etoxi)ciclohexil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-

metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-6-bromo-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)ciclohexil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-6-quinolin-3-ilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-6-bromo-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-6-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-((trans-4-[2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; ((trans-4-[2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetato de metilo; 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-6-(1H-pirazol-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-((cis-4-[2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((cis-4-[2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((cis-4-[2-amino-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((cis-4-[2-amino-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((cis-4-(2-amino-4-metil-7-oxo-6-quinolin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((trans-4-[2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((trans-4-(2-amino-4-metil-7-oxo-6-quinolin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((trans-4-[2-amino-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((trans-4-[2-amino-4-metil-7-oxo-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((trans-4-[2-amino-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-amino-8-[trans-3-(2-hidroxietoxi)ciclobutil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-8-[trans-3-(2-hidroxietoxi)ciclobutil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[trans-3-(2-hidroxietoxi)ciclobutil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-((trans-3-[2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclobutil)oxi)acetamida; 2-((trans-3-[2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclobutil)oxi)acetamida; 2-((trans-3-[2-amino-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclobutil)oxi)acetamida; o la sal de los mismos.

Un aspecto adicional de la presente invención es un compuesto de Fórmula (II)



(II)

o una sal del mismo,

35 en la que:

R¹ es H o alquilo (C₁ a C₆) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁴;

R² es alquilo (C₁ a C₆), alquenoilo (C₂ a C₈), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloalquenoilo (C₅ a C₈), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), o -(CH₂)_n arilo (C₆ a C₁₄), en los que dichos alquilo (C₁ a C₆), alquenoilo (C₂ a C₈), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloalquenoilo (C₅ a C₈), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉) y -(CH₂)_n arilo (C₆ a C₁₄), están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo R⁴;

40 R³ es alquilo (C₁ a C₆), alquenoilo (C₂ a C₈), ciano, -(CH₂)_nC(O)OR^{5a} o -(CH₂)_nC(O)N(R^{5a}R^{5b}), en los que dichos alquilo (C₁ a C₆), alquenoilo (C₂ a C₈), están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo R⁴;

cada R⁴ es independientemente -OH, halógeno, CF₃, -NR^{5a}R^{5b}, alquilo (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), ciano, cicloalquilo (C₃ a C₁₀), -S(O)_mR^{5a}, -S(O)_mNR^{5a}R^{5b}, -C(O)R^{5a}, o -C(O)NR^{5a}R^{5b};

45 R^{5a} y R^{5b} son cada uno de ellos independientemente H, alquilo (C₁ a C₆), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), heteroarilo (C₂ a C₉), o arilo (C₆ a C₁₄),

cada m es independientemente 1 o 2, y

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de Fórmula (II) en la que R³ es -(CH₂)_nC(O)N(R^{5a}R^{5b}).

50 Un aspecto adicional de esta realización es un compuesto de fórmula (II), en la que R² se selecciona entre el grupo constituido por isopropilo, alilo, ciclopentilo, ciclobutilo, hidroxiciclohexilo, hidroxiciclopentilo, hidroxiciclobutilo, hidroxicicloheptilo, metoxietilo, metoxipropilo, etilo, metilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, 2-metil-2-hidroxipropilo, 3-metil-3-hidroxibutilo, metoxibencilo, y clorobencilo.

Un aspecto adicional de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (II), como se ha descrito anteriormente, que se selecciona entre el grupo constituido por: 2-amino-8-(trans-4-hidroxyciclohexil)-4-metil-7-oxo-N-1H-pirazol-5-il-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; 2-amino-N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-8-(trans-4-hidroxyciclohexil)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; (1H-pirazol-3-il)amida del ácido 8-ciclopentil-4-metil-2-metilamino-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico; 2-amino-8-isopropil-4-metil-7-oxo-N-1H-pirazol-5-il-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; 2-amino-N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-8-isopropil-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; 8-ciclopentil-N-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-metil-2-(metilamino)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; 8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)-7-oxo-N-piridin-2-il-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; y 8-ciclopentil-N-isoxazol-3-il-4-metil-2-(metilamino)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; o la sal de los mismos.

En una realización adicional es cualquiera de los aspectos descritos anteriormente en combinación con cualquiera de los otros aspectos descritos anteriormente que no es inconsistente con ellos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto como se ha descrito en el presente documento, o una sal del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

También se da a conocer un procedimiento de inhibición de la actividad enzimática de la PI3-K α , que comprende poner en contacto una enzima PI3-K α con una cantidad inhibidora de la PI3-K α de al menos un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal del mismo.

La presente invención se refiere además al uso de cualesquiera compuestos como se han descrito en el presente documento, o una sal de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de crecimiento anormal de células en un mamífero. Por ejemplo, en una realización el crecimiento celular anormal es canceroso. En otra realización, el crecimiento celular anormal es no canceroso.

Se dan a conocer además procedimientos de fabricación de los compuestos como se han descrito en el presente documento usando los procedimientos como se muestran en los ejemplos específicos en el presente documento y en los procedimientos de síntesis general A, B, C, D, E, F, H e I como se describe en el presente documento.

La presente invención se refiere además a cualesquiera de los compuestos descritos anteriormente, o sales de los mismos, para uso como un medicamento. La presente invención se refiere además al uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente, o sales de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de crecimiento anormal de células.

30 **Breve descripción de los dibujos**

La FIG. 1 muestra un ejemplo de la eficacia antitumoral dependiente de la dosis de 2-amino-8-(trans-4-hidroxyciclohexil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Compuesto 152) en el modelo de tumor de PC3.

La FIG. 2 muestra un ejemplo de la eficacia antitumoral dependiente de la dosis del Compuesto 152 en el modelo de tumor de SKOV3.

35 La FIG. 3 muestra un ejemplo de la eficacia antitumoral dependiente de la dosis del Compuesto 152 en el modelo de tumor de U87MG.

Descripción detallada

Como se usa en el presente documento, los términos “que comprende” y “que incluye” se usan en su sentido amplio, no limitante.

40 Los términos “halo” y / o “halógeno” se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término alquilo “(C₁ - C₆)” se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo (C₁ - C₆) incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, y similares. Los términos “Me” y “metilo”, como se usan en el presente documento, significan un grupo -CH₃. Los términos “Et” y “Etilo”, como se usan en el presente documento, significan un grupo -C₂H₅.

45 El término alqueno “(C₂ a C₈)”, como se usa en el presente documento, significa un resto alquilo que comprende 2 a 8 carbonos que tienen al menos un doble enlace carbono - carbono. El doble enlace carbono - carbono en tal grupo puede estar en cualquier lugar a lo largo de la cadena de 2 a 8 carbonos que dé como resultado un compuesto estable. Tales grupos incluyen tanto los isómeros E como Z de dicho resto alqueno. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, alilo, y pentenilo. El término “alilo”, como se usa en el presente documento, significa un grupo -CH₂CH=CH₂. El término “C(R)=C(R)”, como se usa en el presente documento, representa un doble enlace carbono - carbono en el que cada carbono está sustituido con un grupo R.

50 Como se usa en el presente documento, el término “alquino (C₂ a C₈)” significa un resto alquilo que comprende entre 2 y 8 átomos de carbono, y que tiene al menos un triple enlace carbono - carbono. El triple enlace carbono - carbono en tal grupo puede estar en cualquier lugar a lo largo de la cadena de 2 a 8 carbonos que dé como resultado un compuesto estable. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, etino, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino, y 3-hexino.

El término “alcoxi (C₁ a C₈)”, como se usa en el presente documento, significa un grupo O-alquilo en el que dicho grupo alquilo contiene entre 1 y 8 átomos de carbono y es lineal, ramificado, o cíclico. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propiloxi, iso-propiloxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, ciclopentiloxi, y ciclohexiloxi.

60 El término “arilo (C₆ a C₁₄)”, como se usa en el presente documento, significa un grupo derivado de un hidrocarburo aromático que contiene entre 6 y 14 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a,

fenilo o naftilo. Los términos “Ph” y “fenilo”, como se usan en el presente documento, significan un grupo $-C_6H_5$. El término “bencilo”, como se usa en el presente documento, significa un grupo $-CH_2C_6H_5$.

5 “Heteroarilo (C_2 a C_9)”, como se usa en el presente documento, significa un grupo heterocíclico aromático que tiene un total de entre 5 y 10 átomos en el anillo, y que contiene entre 2 y 9 átomos de carbono y entre uno y cuatro heteroátomos cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, S y N, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo benzo - condensados. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, 10 piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo C_2 a C_9 pueden estar unidos por C o unidos por N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido por N) o ser imidazol-3-ilo (unido por C).

15 “Cicloheteroalquilo (C_2 a C_9)”, como se usa en el presente documento, significa un grupo no aromático, monocíclico, bicíclico, tricíclico, espirocíclico, o tetracíclico que tiene un total de entre 4 y 13 átomos en su sistema de anillo, y que contiene entre 2 y 9 átomos de carbono y entre 1 y 4 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, S y N, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Además, tales grupos cicloheteroalquilo C_2 a C_9 pueden contener un sustituyente oxo en cualquier átomo disponible que dé como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, tal grupo puede contener un átomo oxo en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible. Tal grupo puede contener más de un sustituyente oxo si es químicamente factible. Además, se ha de entender que cuando un grupo cicloheteroalquilo C_2 a C_9 contiene un átomo de azufre, dicho átomo de azufre puede estar oxidado con uno o dos átomos de oxígeno produciendo o bien un sulfóxido o sulfona. Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 4 miembros es azetidínilo (derivado de azetidina). Un 25 ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 5 miembros es pirrolidínilo. Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 6 miembros es piperidínilo. Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 9 miembros es indolinilo. Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 10 miembros es 4H-quinolizínilo. Los ejemplos adicionales de tales grupos cicloheteroalquilo C_2 a C_9 incluyen, pero no se limitan a, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, 30 tietanilo, homopiperidínilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dítianilo, dítolanilo, dihydropiranilo, dihydrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidínilo, imidazolidínilo, imidazolidínilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo, quinolizínilo, 3-oxopiperazinilo, 4-metilpiperazinilo, 4-etilpiperazinilo, y 1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-ilo.

35 El término “grupo cicloalquilo (C_3 a C_{10})” significa una estructura de anillo saturada, monocíclica, condensada, espirocíclica, o policíclica que tiene un total de entre 3 a 10 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

40 El término “espirocíclico” como se usa en el presente documento tiene su significado convencional, esto es, cualquier compuesto que contiene dos o más anillos en los que dos de los anillos tienen un carbono de anillo en común. Los anillos de un compuesto espirocíclico, como se definen en el presente documento, tienen independientemente 3 a 20 átomos de anillo. Preferiblemente, tienen 3 a 10 átomos de anillo. Los ejemplos no limitantes de un compuesto espirocíclico incluyen espiro[3.3]heptano, espiro[3.4]octano, y espiro[4.5]decano.

45 El término “cicloalquenilo (C_5 a C_8)” significa una estructura de anillo no saturada, monocíclica, condensada, espirocíclica que tiene un total de entre 5 y 8 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a ciclopentenilo, ciclohexenilo.

El término ciano se refiere a un grupo $-C\equiv N$.

Un grupo “aldehído” se refiere a un grupo carbonilo donde R es hidrógeno.

Un grupo “alcoxi” se refiere tanto a un grupo $-O$ -alquilo como a un grupo $-O$ -cicloalquilo, como se define en el presente documento.

50 Un “alcoxycarbonilo” se refiere a $-C(O)OR$.

Un grupo “alquilaminoalquilo” se refiere a un grupo $-alquil-NR$ -alquilo.

Un grupo “alquilsulfonilo” se refiere a un $-SO_2$ alquilo.

Un grupo “amino” se refiere a un grupo $-NH_2$ o $-NRR'$.

Un grupo “aminoalquilo” se refiere a un grupo $-alquil-NRR'$.

55 Un “aminocarbonilo” se refiere a un $-C(O)NRR'$.

Un grupo “arilalquilo” se refiere a $-alquilarilo$, donde alquilo y arilo son como se definen en el presente documento.

Un grupo “ariloxi” se refiere tanto a un grupo $-O$ -arilo como a un grupo $-O$ -heteroarilo, como se define en el presente documento.

Un “ariloxycarbonilo” se refiere a $-C(O)Oarilo$.

60 Un grupo “arilsulfonilo” se refiere a un $-SO_2$ arilo.

Un grupo “C-amido” se refiere a un grupo $-C(O)NRR'$.

Un grupo "carbonilo" se refiere a un $-C(O)R$.

Un grupo "C-carboxilo" se refiere a grupos $-C(O)OR$.

Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxilo en el que R es hidrógeno.

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

5 Un grupo "dialquilaminoalquilo" se refiere a un grupo $-(alquil)N(alquilo)_2$.

Un grupo "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo "heteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-O siendo heteroalíclico como se define en el presente documento.

Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O siendo heteroarilo como se define en el presente documento.

10 Un grupo "hidroxi" se refiere a un grupo $-OH$.

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $-R'C(O)NR$.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $-ROC(O)NR$.

Un grupo "nitro" se refiere a un grupo $-NO_2$.

Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $-NR-S(O)_2R$.

15 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $ROC(S)NR'$.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo $-OC(O)NRR'$.

Un grupo "O-carboxilo" se refiere a un grupo $RC(O)O$.

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(S)NRR'$.

Un grupo "oxo" se refiere a un resto carbonilo tal que alquilo sustituido con oxo se refiere a un grupo cetona.

20 Un grupo "perfluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de flúor.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un grupo $-P(O)(OR)_2$.

Un grupo "sililo" se refiere a un grupo $-Si(R)_3$.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(O)_2NR$.

25 Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo $-S(O)R$.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(O)_2R$.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(=S)-R$.

Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiere a un grupo $Z_3CC(O)$, donde Z es halógeno.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(O)_2NR$.

30 Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo $Z_3CS(O)_2$.

Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CZ_3$.

Un grupo "C-carboxilo" se refiere a grupos $-C(O)OR$.

35 El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado porta uno o más sustituyentes. El término "no sustituido", significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. Se ha de entender que en los compuestos de la presente invención cuando un grupo se dice que está "no sustituido" o está "sustituido" con menos grupos de los que completarían las valencias de todos los átomos en el compuesto, las valencias restantes de tal grupo se completan con hidrógeno. Por ejemplo, si un grupo arilo C_6 , también llamado "fenilo" en el presente documento, está sustituido con un sustituyente adicional, los expertos en la técnica entenderán que tal grupo tiene cuatro posiciones libres dejadas sobre átomos de carbono del anillo arilo C_6 (6 posiciones iniciales, menos una a la que está unido el resto del compuesto de la presente invención, menos un sustituyente adicional, para dejar 4). En tales casos, los 4 átomos de carbono restantes están cada uno de ellos unido a un hidrógeno para completar sus valencias. De manera similar, si un grupo arilo C_6 en los compuestos presentes se dice que está "disustituido", los expertos en la técnica entenderán que significa que el arilo C_6 tiene tres átomos de carbono restantes que no están sustituidos. Los tres átomos de carbono no sustituidos están cada uno de ellos unido a un átomo de hidrógeno para completar sus valencias.

40 El término "solvato", se usa para describir un complejo molecular entre los compuestos de la presente invención y moléculas de disolvente. Los ejemplos de solvatos incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina, o las mezclas de los mismos. El término "hidrato" se puede usar cuando dicho disolvente es agua. Se contempla específicamente que en la presente invención una molécula de disolvente puede estar asociada a una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hidrato. Además, se contempla específicamente que

5 en la presente invención, más de una molécula de disolvente puede estar asociada a una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un dihidrato. De manera adicional, se contempla específicamente que en la presente invención menos de una molécula de disolvente puede estar asociada a una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hemihidrato. Además, los solvatos de la presente invención se contemplan como solvatos de los compuestos de la presente invención que retienen la eficacia biológica de la forma no hidrato de los compuestos.

El término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, significa una sal de un compuesto de la presente invención que retiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del derivado especificado y que no es biológicamente o de otra manera no deseable.

10 El término “formulación farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, significa una combinación de un compuesto de la invención, o una sal o solvato del mismo, y un vehículo, diluyente, y / o excipiente(s) que son compatibles con un compuesto de la presente invención, y no es perjudicial para el receptor de la misma. Las formulaciones farmacéuticas se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular con excipientes, diluyentes, o
 15 vehículos comunes y formarse en comprimidos, cápsulas, y similares. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, y vehículos que son adecuados para tales formulaciones incluyen los siguientes: cargas y extensores tales como almidón, azúcares, manitol, y derivados de silicio; agentes aglutinantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina, y polivinil pirrolidona; agentes humectantes tales como glicerol; agentes disgregantes tales como povidona, almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, agar, carbonato de calcio, y bicarbonato de sodio; agentes para retardar la disolución tales como parafina; aceleradores de resorción tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes tensioactivos tales como alcohol cetílico, monoestearato de glicerol; vehículos de adsorción tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, estearato de calcio y magnesio y polietilenglicoles sólidos. Las formas farmacéuticas finales pueden ser píldoras, comprimidos, polvos, grageas, sobrecitos, sellos, o polvos envasados estériles, y similares, dependiendo del tipo de excipiente usado. De manera adicional, se contempla específicamente que las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener más
 20 de un ingrediente activo. Por ejemplo, tales formulaciones pueden contener más de un compuesto de acuerdo con la presente invención. Como alternativa, tales formulaciones pueden contener uno o más compuestos de la presente invención y uno o más agentes adicionales que reducen el crecimiento anormal de células.

30 El “término “cantidad inhibidora de la PI3-K α ” como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, requerida para inhibir la actividad enzimática de la PI3-K α *in vivo*, tal como en un mamífero, o *in vitro*. La cantidad de tales compuestos requerida para provocar tal inhibición se puede determinar sin experimentación excesiva usando los procedimientos descritos en el presente documento y los conocidos por los expertos en la técnica.

35 El término “que inhibe la actividad de la enzima PI3-K α ”, como se usa en el presente documento, significa que disminuye la actividad o funcionamiento de la enzima PI3-K α o bien *in vitro* o *in vivo*, tal como en un mamífero, tal como un ser humano, poniendo en contacto la enzima con un compuesto de la presente invención.

El término “PI3-K α ” como se usa en el presente documento significa PI3- K α , o mutantes de la misma, o cualquiera de las variantes de ajuste de isoformas de PI3-K α .

40 El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en el presente documento, significa una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, que cuando se administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en el presente documento. De este modo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, es una cantidad suficiente para modular o inhibir la actividad de la enzima PI3-K α de manera que una afección patológica que está mediada por la actividad de la enzima PI3-K α se reduce o alivia.

45 Los términos “tratar”, “tratando”, y “tratamiento” con referencia al crecimiento anormal de células, o cualquier enfermedad o afección mediada por PI3-K α , en un mamífero, particularmente un ser humano, incluyen: (i) prevenir la aparición de la enfermedad o afección en un sujeto que puede estar predispuesto a la afección, de manera que el tratamiento constituye tratamiento profiláctico para la afección patológica; (ii) modular o inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo; (iii) mitigar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección; o (iv) mitigar y / o aliviar la enfermedad o afección o los síntomas que se producen por la enfermedad o afección, por ejemplo, mitigar una respuesta inflamatoria sin dirigir la enfermedad o afección subyacente. Con relación al crecimiento anormal de células, tal como cáncer, estos términos simplemente significan que la esperanza de vida de un individuo afectado con crecimiento anormal de células se incrementará o que se reducirán uno o más de los síntomas de la enfermedad.

55 Salvo que se indique otra cosa, todas las referencias en el presente documento a los compuestos de la invención incluyen las referencias a sales, solvatos, y los complejos de los mismos, incluyendo polimorfos, estereoisómeros, tautómeros, y las versiones marcadas con isótopos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser sales farmacéuticamente aceptables y / o solvatos farmacéuticamente aceptables.

60 “Crecimiento anormal de células”, como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra manera, se refiere al crecimiento de células que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto), incluyendo el crecimiento anormal de células normales y el crecimiento de células anormales. Esto incluye, pero no se limita a, el crecimiento anormal de: células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una tirosina quinasa mutada o sobreexpresión de una tirosina quinasa receptora; células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de tirosina quinasa; cualesquiera tumores que proliferan por las tirosina quinasa receptoras; cualesquiera tumores que proliferan por la activación aberrante de las serina / treonina quinasa; células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce activación aberrante de serina / treonina quinasa; tumores, tanto benignos como malignos, que expresan un oncogen Ras activado; células tumorales, tanto benignas como malignas, en las que la proteína Ras se activa como resultado de una mutación oncogénica en otro gen; células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce activación aberrante de Ras. Los ejemplos de tales enfermedades proliferativas
 65

benignas son psoriasis, hipertrofia prostática benigna, virus de papiloma humano (HPV), y reestenosis. "Crecimiento anormal de células" también se refiere e incluye el crecimiento anormal de células, tanto benignas como malignas, que se producen por la actividad de la enzima farnesil proteína transferasa.

Los términos "crecimiento anormal de células" y "trastorno hiperproliferativo" se usan indistintamente en esta solicitud.

- 5 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tengan idéntica constitución química, pero que difieren con relación a la disposición de sus átomos o grupos en el espacio. En particular el término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares que no se pueden superponer entre sí. Los términos "racémico" o "mezcla racémica" como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla 1 : 1 de enantiómeros de un compuesto particular. El término "diastereómeros", por otra parte, se refiere a la relación entre un par de estereoisómeros que comprenden dos o más centros asimétricos y no son imágenes especulares entre sí.

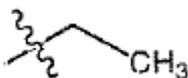
De acuerdo con una convención usada en la técnica, el símbolo



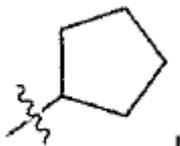
- 15 se usa en fórmulas estructurales en el presente documento para describir el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura central. De acuerdo con otra convención, en algunas fórmulas estructurales en el presente documento los átomos de carbono y sus átomos de hidrógeno unidos no se muestran explícitamente, por ejemplo,



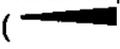
representa un grupo metilo,



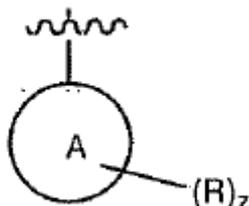
- 20 representa un grupo etilo,



representa un grupo ciclopentilo, etc. Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono – carbono en los compuestos de la presente invención se pueden representar en el

- 25 presente documento usando una línea continua (———), una cuña continua (), o una cuña de puntos (). El uso de una línea continua para representar los enlaces a átomos de carbono asimétricos quiere decir que indica que están incluidos todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, los enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. El uso de bien una cuña continua o de puntos para representar los enlaces a átomos de carbono asimétricos quiere decir que indica que solamente está incluido el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la invención puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En aquellos compuestos, el uso de una línea continua para representar los enlaces a átomos de carbono asimétricos quiere decir que indica que están incluidos todos los posibles estereoisómeros. Por ejemplo, salvo que se establezca de otra manera, se pretende que los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de enantiómeros y diastereómeros o en forma de racematos y las mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar los enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña continua o de puntos para representar los enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto quiere decir que indica que está presente una mezcla de diastereoisómeros.

Si un grupo, como por ejemplo, "R" se representa como "flotando" en un sistema de anillo A en la fórmula:



- 40 entonces, salvo que se defina de otra manera, un sustituyente "R" puede residir sobre cualquier átomo del sistema de anillo, asumiendo el reemplazo de un hidrógeno representado, implicado o definido expresamente de uno de los átomos del anillo, siempre que se forme una estructura estable. Un sistema A de anillo puede ser, por ejemplo, pero no se limita a anillo, heteroanillo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, espirociclilo o un sistema de anillo condensado.

Si un grupo "R" se representa como "flotando" en un sistema A de anillo que contiene carbonos saturados, ese "z" puede ser más de uno, asumiendo que cada uno reemplaza un hidrógeno actualmente representado, implicado, o definido expresamente del anillo A; entonces salvo que se defina de otra manera, cuando la estructura resultante es estable, dos "R" pueden residir en el mismo carbono. Por ejemplo cuando R es un grupo metilo, puede existir un dimetilo germinal sobre un carbono del anillo A. En otro ejemplo, dos "R" sobre el mismo carbono, incluyendo ese carbono, pueden formar un anillo, creando de esa manera un anillo espirocíclico (un "grupo espirocíclico").

Técnicas convencionales para la preparación / el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y / o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse en el (los) enantiómero (s) puro (s) correspondiente (s) por medios bien conocidos por los expertos en la técnica. Compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene entre 0 y 50 % de isopropanol, normalmente entre 2 y 20 %, y entre 0 y 5 % de una alquilamina, normalmente 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida. Los conglomerados estereoisoméricos se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo *Stereochemistry of Organic Compounds* por E. L. Eliel (Wiley, Nueva York 1994).

Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alqueno, son posibles los isómeros geométricos cis / trans (o Z / E). Cuando los compuestos contienen, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, se puede producir isomería tautomérica ("tautomería"). Los ejemplos de tautomería incluyen los tautómeros ceto y enol. Un compuesto individual puede mostrar más de un tipo de isomería. Incluidos dentro del alcance de la invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos. Los isómeros cis/trans se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de profármacos. De este modo, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos se pueden, cuando se administran a un mamífero, convertir en un compuesto de fórmula (I) que tiene la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Los profármacos se pueden, por ejemplo, producir reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en el compuesto de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association). Algunos ejemplos de tales profármacos incluyen: un resto éster en lugar de un grupo funcional ácido carboxílico; un resto éter o un resto amida en lugar de un grupo funcional alcohol; y un resto amida en lugar de un grupo funcional amino primario o secundario. Por ejemplo, el compuesto mostrado como ejemplo 31 más adelante es un ejemplo donde el hidrógeno en un resto alcohol se reemplaza por un grupo funcional amida. Los ejemplos adicionales de grupos de reemplazo son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985), cuya descripción se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad. También es posible que ciertos compuestos de fórmula (I) puedan por sí mismos actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Las sales de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de las sales incluyen pero no se limitan a, las sales acetato, acrilato, bencenosulfonato, benzoato (tal como clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bisulfito, bitartrato, borato, bromuro, butin-1,4-dioato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, caproato, caprilato, clavulanato, citrato, decanoato, diclorhidrato, fosfato diácido, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, heptanoato, hexin-1,6-dioato, hexilresorcinato, hidrabramina, bromhidrato, clorhidrato, γ -hidroxibutirato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metanosulfonato, metilsulfato, fosfato monoácido, mucato, napsilato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetatos, fenilbutirato, fenilpropionato, ftalato, fosfato / difosfato, poligalacturonato, propanosulfonato, propionato, propiolato, pirofosfato, piro-sulfato, salicilato, estearato, subacetato, suberato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfito, tannato, tartrato, teocilato, tosilato, trietiodida, y valerato.

Los compuestos de la presente invención que son básicos por naturaleza son capaces de formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención a partir de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última de nuevo en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de esta invención se pueden preparar tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Tras la evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada también puede precipitarse a partir de una solución de la base libre en un disolvente orgánico mediante la adición de un ácido mineral u orgánico apropiado a la solución.

Los compuestos de la presente invención que son ácidos por naturaleza son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y particularmente, las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos

ácidos de la presente invención. Dichas sales básicas no tóxicas incluyen las derivadas de dichos cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales se pueden preparar tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporando la solución resultante hasta sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también se pueden preparar mezclando soluciones alcohólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado conjuntamente, y después evaporando la solución resultante hasta sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de los reactivos con el fin de asegurar la finalización de la reacción y máximo rendimiento del producto final deseado.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal deseada se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal deseada se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y las sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

En el caso de que los agentes sean sólidos, los expertos en la técnica entienden que los compuestos, agentes y sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todas las cuales se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

La invención también incluye compuestos de la invención marcados con isótopos, en los que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico habitualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, tales como ^2H , y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo tal como ^{125}I y ^{125}I , nitrógeno tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo tal como ^{32}P , y azufre tal como ^{35}S . Ciertos compuestos marcados con isótopos de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos de tritio, ^3H y de carbono ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito por su fácil incorporación y medios fáciles de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que se producen por una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

Los compuestos marcados con isótopos de la invención se pueden preparar en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado que se emplea en caso contrario.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas como se describe más adelante en cualquier forma farmacéutica reconocible por los expertos en la técnica como adecuada. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención y un vehículo o diluyente inerte, farmacéuticamente aceptable.

Para tratar o prevenir enfermedades o afecciones mediadas por la PI3- K α , una composición farmacéutica de la invención se administra en una formulación adecuada preparada combinando una cantidad terapéuticamente eficaz (es decir, una cantidad eficaz que modula, regula, o inhibe la PI3-K α para lograr la eficacia terapéutica) de al menos un compuesto de la presente invención (como un ingrediente activo) con uno o más vehículos farmacéuticamente adecuados, que se pueden seleccionar entre, por ejemplo, diluyentes, excipientes, y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones farmacéuticas finales.

Los vehículos farmacéuticos empleados pueden ser sólidos o líquidos. Vehículos sólidos a modo de ejemplo son lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Los vehículos líquidos ejemplares son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De manera similar, las composiciones de la invención pueden incluir material de retardo o de liberación con el tiempo conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilmetacrilto o similares. Se pueden añadir aditivos o excipientes adicionales para lograr las propiedades de formulación deseadas. Por ejemplo, se puede añadir un potenciador de biodisponibilidad, tal como Labrasol, Gelucire o similares, o formulador, tal como CMC (carboximetilcelulosa), PG (propilenglicol), o PEG (polietilenglicol). Se puede añadir Gelucire[®], un vehículo semisólido que protege a los ingredientes activos frente a la luz, la humedad y la oxidación, por ejemplo, cuando se prepara una formulación de cápsulas.

Si se usa un vehículo sólido, la preparación se puede preparar para formar comprimidos, colocarse en cápsula de gelatina dura en polvo o forma de gránulo, o formar en un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero en general estará entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en la forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, solución o suspensión inyectable estéril en una ampolla o vial o suspensión líquida no acuosa. Si se usa un vehículo semisólido, la preparación puede

estar en la forma de formulaciones de cápsulas duras y blandas de gelatina. Las composiciones de la invención se preparan en forma de dosificación unitaria apropiada para el modo de administración, por ejemplo, administración parenteral u oral.

5 Para obtener una forma de dosificación estable soluble en agua, una sal de un compuesto de la presente invención se puede disolver en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como solución 0,3 M de ácido succínico o ácido cítrico. Si no está disponible una forma de sal soluble, el agente se puede disolver en un codisolvente adecuado o combinaciones de codisolventes. Los ejemplos de codisolventes adecuados incluyen alcohol, propileno glicol, polietileno glicol 300, polisorbato 80, glicerina y similares en concentración que varía entre el 0 y el 60 % del volumen total. En una realización ejemplar, un compuesto de la presente invención se disuelve en DMSO y se diluye con agua. La
10 composición también puede estar en la forma de una solución de una forma de sal del ingrediente activo en un vehículo acuoso apropiado tal como agua o solución salina isotónica o solución de dextrosa.

La formulación apropiada depende de la vía de administración seleccionada. Para inyección, los agentes de los compuestos de la presente invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica.
15 Para la administración transmucosal, se usan penetrantes apropiados para la barrera a penetrar en la formulación. Tales penetrantes se conocen en general en la técnica.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular combinando los agentes activos con vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formulen en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas finas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un sujeto a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener usando un excipiente sólido en mezcla con el ingrediente activo (agente), opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos después de añadir los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Excipientes adecuados incluyen: cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; y preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz,
20 almidón de patata, gelatina, goma, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico o una sal del mismo tal como alginato sódico.

Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábica, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir materiales colorantes o pigmentos a los comprimidos o a los revestimientos de grageas para la identificación o para la caracterización de las diferentes combinaciones de agentes activos.
30

Preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los agentes activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizadores. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.
35 40

Para la administración por vía intranasal o mediante inhalación, los compuestos para uso según la presente invención se pueden administrar convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Las cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador y similares se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
45

Los compuestos se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o de dispersión.
50

Formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. De manera adicional, las suspensiones de los agentes activos se pueden preparar como suspensiones apropiadas oleosas para inyección. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oletato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.
55 60

Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua sin pirógenos estéril, antes de uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de la presente invención también se pueden formular como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de larga duración se pueden administrar mediante implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente
65

solubles, por ejemplo, en forma de una sal escasamente soluble. Un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrófobos es un sistema de codisolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. El sistema codisolvente puede ser un sistema codisolvente de VPD. VPD es una solución de alcohol bencílico al 3 % p/v, 8 % p/v del tensioactivo no polar polisorbato 80, y 65 % p/v de polietilenglicol 300, completado hasta volumen en etanol absoluto. El sistema codisolvente de VPD (VPD : 5W) contiene VPD diluido 1:1 con una dextrosa al 5 % en solución de agua. Este sistema codisolvente disuelve los compuestos hidrófobos bien, y él mismo produce baja toxicidad tras la administración sistémica. Las proporciones de un sistema codisolvente se pueden variar de manera adecuada sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes codisolventes se puede variar: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de polisorbato 80; el tamaño de fracción de polietilenglicol se puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo polivinil pirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de administración para los compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos o portadores de administración para fármacos hidrófobos. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque usualmente con el coste de una mayor toxicidad debido a la naturaleza tóxica de DMSO. De manera adicional, los compuestos se pueden administrar usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante desde unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes en fase sólida o de gel. Estos vehículos y excipientes pueden proporcionar una mejora notable en la biodisponibilidad de los fármacos escasamente solubles. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles. Además, se pueden usar aditivos o excipientes tales como Gelucire®, Capryol®, Labrafil®, Labrasol®, Lauroglycol®, Plurol®, Peceol®, Transcutol® y similares.

Además la composición farmacéutica se puede incorporar en un parche cutáneo para la administración del fármaco directamente sobre la piel.

Se apreciará que las dosificaciones reales de los agentes de esta invención variarán de acuerdo con el agente particular que se está usando, la composición particular formulada, el modo de administración, y el sitio particular, huésped, y enfermedad que se está tratando. Los expertos en la técnica que usan ensayos de determinación de dosificación convencionales en vista de los datos experimentales para un compuesto dado pueden determinar las dosificaciones óptimas para un conjunto dado de condiciones. Para la administración oral, una dosis diaria ejemplar en general empleada estará entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, con cursos de tratamiento repetidos a intervalos apropiados.

Además, las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1500 mg, o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1000 mg, o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 750 mg, o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg.

De manera adicional, las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, en una cantidad de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 95 % p/p, o entre aproximadamente 1 % p/p y aproximadamente 95 % p/p, o entre aproximadamente 1 % p/p y aproximadamente 75 % p/p, o entre aproximadamente 5 % p/p y aproximadamente 75 % p/p, o entre aproximadamente 10 % p/p y aproximadamente 75 % p/p, o entre aproximadamente 10 % p/p y aproximadamente 50 % p/p.

Los compuestos de la presente invención, o sales o solvatos de los mismos, se pueden administrar a un mamífero que sufre de crecimiento anormal de células, tal como un ser humano, o bien solo o como parte de una formulación farmacéuticamente aceptable, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o cuatro veces al día, o incluso más frecuentemente.

Los expertos en la técnica entenderán que con respecto a los compuestos de la presente invención, la formulación farmacéutica particular, la dosificación, y el número de dosis proporcionadas al día a un mamífero que requiera tal tratamiento, son todas elecciones dentro del conocimiento de los expertos en la técnica y se pueden determinar sin experimentación excesiva.

Los compuestos de la presente invención son útiles para modular o inhibir la actividad de la PI3-K α . De acuerdo con lo anterior, estos compuestos son útiles para la prevención y/o tratamiento de estados patológicos asociados al crecimiento anormal de células tal como cáncer, solos o en combinación con otros agentes anticancerosos.

Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal o un solvato de la misma en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal.

En una realización de este procedimiento, el crecimiento anormal de células es cáncer, que incluye, pero no se limita a, mesotelioma, hepatobiliar (hepático y del conducto biliar), tumor del SNC primario o secundario, un tumor de cerebro primario o secundario, cáncer de pulmón (NSCLC o SCLC), cáncer de hueso, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal, y de duodeno), cáncer de mama, cáncer de

- útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia aguda o crónica, leucemia mielóide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, linfoma no de Hodgkin, tumores de la médula espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma de la pituitaria, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.
- 5
- 10 En una realización de la presente invención el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de la cabeza o del cuello, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de las células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, linfoma no de Hodgkin, tumores de la médula espinal, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.
- 15 En otra realización de la presente invención el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.
- En otra realización de la presente invención el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.
- 20 En otra realización de dicho procedimiento, dicho crecimiento anormal de células es una enfermedad proliferativa benigna, que incluye, pero no se limita a, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis.
- Esta invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de crecimiento anormal de células en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento anormal de células en combinación con un agente antitumoral seleccionado entre el grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas inhibidoras de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, y antiandrógenos.
- 25
- 30 En una realización de la presente invención el agente antitumoral usado junto con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento es un agente antiangiogénesis, inhibidor de la quinasa, inhibidor de la pan quinasa o inhibidor del factor de crecimiento. Los inhibidores de la pan quinasa preferidos incluyen Sutent™ (sunitinib), descrito en la patente de Estados Unidos nº 6.573.293 (Pfizer, Inc. NY, Estados Unidos). Los agentes antiangiogénesis, incluyen pero no se limitan a los siguientes agentes, tales como inhibidores de EGF, inhibidores de EGFR, inhibidores de VEGF, inhibidores de VEGFR, inhibidores de TIE2, inhibidores de IGF1R, inhibidores de COX - II (ciclooxigenasa II), inhibidores de MMP - 2 (metaloproteínasa de matriz 2), e inhibidores de MMP - 9 (metaloproteínasa de matriz 9).
- 35
- linhibidores de VEGF preferidos, incluyen, por ejemplo, Avastin (bevacizumab), un anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. de South San Francisco, California. Inhibidores adicionales de VEGF incluyen CP-547.632 (Pfizer Inc., NY, Estados Unidos), AG13736 (Pfizer Inc.), ZD-6474 (Astra Zeneca), AEE788 (Novartis), AZD-2171, VEGF Trap (Regeneron/Aventis), Vatalanib (también conocido como PTK-787, ZK-222584; Novartis y Schering AG), Macugen (pegaptanib octasodio, NX-1838, EYE-001, Pfizer Inc/Gilead/Eyetech), IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, Estados Unidos); y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California) y las combinaciones de los mismos.
- 40
- Inhibidores de VEGF útiles en la práctica de la presente invención se describen en las patentes de Estados Unidos números 6.534.524, y 6.235.764, las cuales se incorporan en su totalidad para todos los propósitos. Inhibidores adicionales de VEGF se describen en, por ejemplo los documentos WO 99/24440, WO 95/21613, WO 99/61422, la patente de Estados Unidos nº 5.834.504, el documento WO 98/50356, la patente de Estados Unidos nº 5.883.113, la patente de Estados Unidos nº 5.886.020, la patente de Estados Unidos 5.792.783, la patente de Estados Unidos 6.653.308, los documentos WO 99/10349, WO 97/32856, WO 97/22596, WO 98/54093, WO 98/02438, WO 99/16755 y
- 50
- WO 98/02437.
- Otros compuestos antiangiogénicos incluyen acitretin, fenretinide, talidomida, ácido zoledrónico, angiostatina, aplidina, cilengtide, combretastatina A-4, endostatina, halofuginona, rebimastat, removab, Revlimid, escualamina, ukraina, Vitaxin y las combinaciones de los mismos.
- 55
- Otros agentes antiproliferativos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la enzima farnesil proteintransferasa e inhibidores de la tirosinaquinasa receptora PDGFR, que incluyen los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes: patente de Estados Unidos nº 6.080.769, patente de Estados Unidos nº 6.194.438, patente de Estados Unidos nº 6.258.824, patente de Estados Unidos nº 6.586.447, patente de Estados Unidos nº 6.071.935, patente de Estados Unidos nº 6.495.564, patente de Estados Unidos nº 6.150.377, patente de Estados Unidos nº 6.596.735, patente de Estados Unidos nº 6.479.513, documento WO 01/40217, documento de Estados Unidos 2003-0166675.
- 60
- Los inhibidores de PDGFR incluyen pero no se limitan a los descritos en las publicaciones de solicitud de patente internacional números WO 01/40217 y WO 2004/020431, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad para todos los propósitos. Los inhibidores preferidos de PDGFR incluyen CP-673.451 y CP-868.596 de Pfizer y sus sales.
- 65
- Inhibidores preferidos de GARF incluyen AG-2037 de Pfizer (pelitrexol y sus sales). Los inhibidores de GARF útiles en la práctica de la presente invención se describen en la patente de Estados Unidos nº 5.608.082.

Ejemplos de inhibidores de la COX-II útiles que se pueden usar junto con un compuesto de fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen CELEBREX™ (celecoxib), parecoxib, deracoxib, ABT-963, MK-663 (etoricoxib), COX-189 (Lumiracoxib), BMS 347070, RS 57067, NS-398, Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib), SD-8381, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol, 2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, SC-58125 y Arcoxia (etoricoxib). De manera adicional, los inhibidores de la COX-II se describen en las solicitudes de patente de Estados Unidos US 2005-0148627 y US 2005-0148777.

En una realización particular el agente antitumoral es celecoxib (patente de Estados Unidos nº 5.466.823), valdecoxib (patente de Estados Unidos nº 5.633.272), parecoxib (patente de Estados Unidos nº 5.932.598), deracoxib (patente de Estados Unidos nº 5.521.207), SD-8381 (patente de Estados Unidos nº 6.034.256, ejemplo 175), ABT-963 (documento WO 2002/24719), rofecoxib (CAS Nº 162011-90-7), MK-663 (o etoricoxib) como se describe en el documento WO 1998/03484, COX-189 (Lumiracoxib) como se describe en el documento WO 1999/11605, BMS-347070 (patente de Estados Unidos nº 6.180.651), NS-398 (CAS 123653-11-2), RS 57067 (CAS 17932-91-3), 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol, 2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol, o meloxicam.

Otros inhibidores útiles como agentes antitumorales usados junto con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen aspirina, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) que inhiben la enzima que produce prostaglandinas (ciclooxigenasa I y II), que da como resultado niveles inferiores de prostaglandinas, incluyen pero no se limitan a los siguientes, Salsalate (Amigesic), Diflunisal (Dolobid), Ibuprofen (Motrin), Ketoprofen (Orudis), nabumetone (relafen), Piroxicam (feldene), Naproxen (aleve, naprosyn), Diclofenaco (Voltaren), indometacina (Indocin), Sulindac (Clinoril), Tolmetin (Tolectin), Etodolac (Lodine), Ketorolac (Toradol), Oxaprozín (Daypro) y las combinaciones de los mismos.

Inhibidores preferidos de la COX-I incluyen ibuprofeno (Motrin), nuprin, naproxeno (Aleve), indometacina (Indocin), nabumetona (relafen) y las combinaciones de los mismos.

Agentes dirigidos usados junto con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen los inhibidores de EGFR tales como Iressa (gefitinib, Astra Zeneca), Tarceva (erlotinib u OSI-774, OSI Pharmaceuticals Inc.), Erbitux (cetuximab, Imclone Pharmaceuticals Inc), EMD-7200 (Merck AG), ABX-EGF (Amgen Inc. y Abgenix Inc.), HR3 (Cuban Government), anticuerpos de IgA (Universidad de Erlangen - Nuremberg), TP-38 (IVAX), proteína de fusión de EGFR, vacuna de EGF, inmunoliposomas anti-EGFR (Hermes Biosciences Inc.) y las combinaciones de los mismos. Los inhibidores de EGFR preferidos incluyen Iressa, Erbitux, tarceva y las combinaciones de los mismos.

Otros agentes antitumorales incluyen los seleccionados entre inhibidores del receptor de pan erb o inhibidores del receptor de ErbB2, tales como CP-724.714 (Pfizer, Inc.), CI-1033 (canertinib, Pfizer, Inc.), Herceptin (trastuzumab, Genentech, Inc.), Omitarg (2C4, pertuzumab, Genentech Inc.), TAK-165 (Takeda), GW- 572016 (lonafarnib, Glaxo Smith Kline), GW-282974 (Glaxo Smith Kline), EKB- 569 (Wyeth), PKI-166 (Novartis), dHER2 (vacuna de HER2, Corixa y Glaxo Smith Kline), APC8024 (vacuna de HER2, Dendreon), anticuerpo biespecífico anti-HER2/neu (Decof Cancer Center), B7.her2.IgG3 (Agensys), AS HER2 (Research Institute for Rad Biology & Medicine), anticuerpos biespecíficos trifuncionales (Universidad de Munich) y mAB (anticuerpo monoclonal) AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc) y mAB 2B-1 (Chiron) y las combinaciones de los mismos.

Agentes antitumorales selectivos de erb preferidos incluyen Herceptin, TAK-165, CP-724.714, ABX-EGF, HER3 y las combinaciones de los mismos. Los inhibidores de los receptores de pan erbb preferidos incluyen GW572016, CI-1033, EKB-569, y Omitarg y las combinaciones de los mismos.

Inhibidores adicionales de erbB2 incluyen los descritos en los documentos WO 98/02434, WO 99/35146, WO 99/35132, WO 98/02437, WO 97/13760, WO 95/19970, patente de Estados Unidos nº 5.587.458 y la patente de Estados Unidos nº 5.877.305. Los inhibidores del receptor de ErbB2 útiles en la presente invención también se describen en las patentes de Estados Unidos números 6.465.449 y 6.284.764, y el documento WO 2001/98277 .

Adicionalmente, otros agentes antitumorales se pueden seleccionar entre los siguientes agentes, BAY-43-9006 (Onyx Pharmaceuticals Inc.), Genasense (augmerosen, Genta), Panitumumab (Abgenix/Amgen), Zevalin (Schering), Bexxar (Corixa/Glaxo Smith Kline), Abarelix, Alimta, EPO 906 (Novartis), discodermolida (XAA-296), ABT-510 (Abbott), Neovastat (Aeterna), enzastaurina (Eli Lilly), Combrestatina A4P (Oxigene), ZD-6126 (Astra Zeneca), flavopiridol (Aventis), CYC-202 (Cyclacel), AVE-8062 (Aventis), DMXAA (Roche/Antisoma), Thymitaq (Eximias), Temodar (temozolomida, Schering Plough) y Revilimid (Celegene) y las combinaciones de los mismos.

Otros agentes antitumorales se pueden seleccionar entre los siguientes agentes, CyPat (ciproterona, acetato), Histerelin (histerelin acetato), Plenaixis (abarelix depot), Atrasentan (ABT-627), Satraplatin (JM-216), thalomid (Talidomida), Theratope, Temilifene (DPPE), ABI-007 (paclitaxel), Evista (raloxifeno), Atamestane (Biomed-777); Xyotax (poliglutamato paclitaxel), Targetin (bexarotina) y las combinaciones de los mismos.

Adicionalmente, se pueden seleccionar otros agentes antitumorales entre los siguientes agentes, Trizaona (tirapazamina), Aposyn (exisulind), Nevastat (AE-941), Ceplene (diclorhidrato de histamina), Orathecin (rubitecan), Virulizin, Gastrimmune (G17DT), DX-8951f (mesilato de exatecan), Onconasa (ranpirnasa), BEC2 (mitumoab), Xcytrin (motexafin gadolinio) y las combinaciones de los mismos.

Se pueden seleccionar agentes antitumorales adicionales entre los siguientes agentes, CeaVac (CEA), NeuTrexin (glucuronato de trimetresato) y las combinaciones de los mismos. Se pueden seleccionar agentes antitumorales adicionales entre los siguientes agentes, Ovarex (oregovomab), Osidem (IDM-1), y las combinaciones de los mismos. Se pueden seleccionar agentes antitumorales adicionales entre los siguientes agentes, Advexin (ING 201), Tirazone (tirapazamina), y las combinaciones de los mismos. Se pueden seleccionar agentes antitumorales adicionales entre los siguientes agentes, RSR13 (efaproxiral), Cotara (131 I chTNT 1/b), NBI-3001 (IL - 4), y las combinaciones de los mismos. Se pueden seleccionar agentes antitumorales adicionales entre los siguientes agentes, Canvaxin, vacuna GMK, interón A de PEG, Taxoprexin (DHA/paclitaxel), y las combinaciones de los mismos.

Otros agentes antitumorales incluyen inhibidor de MEK1/2 PD325901 de Pfizer, inhibidor de MEK ARRY-142886 de Array Biopharm, inhibidor de CDK2 BMS-387.032 de Bristol Myers, inhibidor de CDK PD0332991 de Pfizer y AXD-5438 de Astra Zeneca, y las combinaciones de los mismos.

5 De manera adicional, se pueden usar también inhibidores de mTOR tal como CCI-779 (Wyeth) y derivados de rapamicina RAD001 (Novartis) y AP-23573 (Ariad), inhibidores de HDAC, SAHA (Merck Inc./Aton Pharmaceuticals) y las combinaciones de los mismos. Agentes antitumorales adicionales incluyen el inhibidor de aurora 2 VX-680 (Vertex) y el inhibidor de Chk1/2 XL 844 (Exilixis).

10 Los siguientes agentes citotóxicos, por ejemplo uno o más seleccionados entre el grupo constituido por epirubicina (Ellence), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, Zinecard (dexrazoxano), rituximab (Rituxan), imatinib mesilato (Gleevec), y las combinaciones de los mismos, se pueden usar en combinación con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

15 La invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto con terapia hormonal, que incluye pero no se limita a, exemestano (Aromasin, Pfizer Inc.), leuprorelin (Lupron o Leuplin, TAP/Abbott/Takeda), anastrozol (Arimidex, Astra Zeneca), gosrelin (Zoladex, Astra Zeneca), doxercalciferol, fadrozol, formestano, citrato de tamoxifen (tamoxifen, Nolvadex, Astra Zeneca), Casodex (Astra Zeneca), Abarelix (Praecis), Trelstar, y las combinaciones de los mismos.

20 La invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente invención junto con agentes de terapia hormonal, tales como antiestrógenos que incluyen, pero no se limitan a, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol (Femara, Novartis), antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida, bicatulamida), y las combinaciones de los mismos.

Además, la invención proporciona un compuesto de la presente invención solo o en combinación con uno o más productos de cuidado de apoyo, por ejemplo, un producto seleccionado entre el grupo constituido por Filgrastim (Neupogen), ondansetron (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, o las combinaciones de los mismos.

25 Los agentes citotóxicos particularmente preferidos incluyen camptosar, Eribut, Iressa, Gleevec, Taxotere y las combinaciones de los mismos.

Los siguientes inhibidores de la topoisomerasa I se pueden usar como agentes antitumorales: camptotecina; irinotecan HCl (Camptosar); edotecarin; oratecina (Supergen); exatecan (Daiichi); BN-80915 (Roche); y las combinaciones de los mismos. Los inhibidores particularmente preferidos de la topoisomerasa II incluyen epirubicina (Ellence).

30 Agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, busulfan, mitobronitol, carboquona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD - 473, altretamina, AP - 5280, apaziquona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW - 2170, mafosfamida, y mitolactol; compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen pero no se limitan a, cisplatino, Paraplatino (carboplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Eloxatin (oxaliplatino, Sanofi) o satrplatino y las combinaciones de los mismos. Los agentes alquilantes particularmente preferidos incluyen Eloxatin (oxaliplatino).

35 Antimetabolitos, incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, 6- mercaptopurina, ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, encitabina, S-1, Alimta (premetrexed disodio, LY231514, MTA), Gemzar (gemcitabina, Eli Lilly), fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilciticidina, citosina arabinósido, hidroxiurea, TS-1, melfalan, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, premetrexed disodio, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina; o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea N° 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L- glutámico y las combinaciones de los mismos.

45 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes e incluyen, pero no se limitan a: aclarubicina, actinomomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, bleomicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, galarubicina, idarubicina, mitomicina C, nemorubicina, neocarcinostatina, peplomycin, pirarubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, y las combinaciones de los mismos.

Sustancias antitumorales derivadas de plantas incluyen por ejemplo las seleccionadas entre inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina, docetaxel (Taxotere) y paclitaxel, y las combinaciones de los mismos.

50 Agentes inhibidores de topoisomerasa citotóxicos incluyen uno o más agentes seleccionados entre el grupo constituido por aclarubicina, amonafida, belotecan, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9- aminocamptotecina, diflomotecan, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecan, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, pirarubicina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, tafluposido, y topotecan, y las combinaciones de los mismos.

55 Agentes inhibidores de topoisomerasa citotóxicos preferidos incluyen uno o más agentes seleccionados entre el grupo constituido por camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, SN-38, topotecan, y las combinaciones de los mismos.

60 Agentes inmunológicos incluyen interferones y otros numerosos agentes potenciadores inmunes. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa 2b, interferón beta, interferón gamma - 1a, interferón gamma - 1b (Actimmune), o interferón gamma - n1 y las combinaciones de los mismos. Otros agentes incluyen filgrastim, lentinan, sifoflan, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleucina, alemtuzumab, BAM - 002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, vacuna de melanoma (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermin, teclucina, timalasina, tositumomab, Virulizin, Z - 100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab (Y-muHMFG1), Provenge (Dendreon) y las combinaciones de los mismos.

Los modificadores de las respuestas biológicas son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento, o diferenciación de células de tejidos para dirigirlas con el fin de que tengan actividad antitumoral. Tales agentes incluyen creстина, lentinan, sizofiran, picibanil, ubenimex y las combinaciones de los mismos.

5 Otros agentes anticáncer que se pueden usar en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen alitretinoína, amplitgen, atrasentan bexaroteno, bortezomib, Bosentan, calcitriol, exisulind, finasterida, fotemustina, ácido ibandronico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazarotna, Telcyta (TLK - 286, Telik Inc.), Velcade (bortemazib, Millenium), tretinoína, y las combinaciones de los mismos.

10 Los compuestos coordinados con platino incluyen pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, nedaplatino, u oxalipatino, y las combinaciones de los mismos.

Los derivados de camptotecina incluyen pero no se limitan a camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecan, SN-38, edotecarina, topotecan y las combinaciones de los mismos.

15 Otros agentes anti - tumorales incluyen mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína y las combinaciones de los mismos.

20 También se pueden usar agentes antitumorales capaces de potenciar respuestas inmunes antitumorales, tal como anticuerpos CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos) y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; tales como MDX-010 (Medarex) y los compuestos de CTLA4 descritos en patente de Estados Unidos nº 6.682.736; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de farnesil proteintransferasa, por ejemplo, los inhibidores de farnesil proteintransferasa. De manera adicional los anticuerpos específicos de CTLA4 que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos números 6.682.736 y 6.682.736 que se incorporan en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad.

Anticuerpos específicos de IGF1R que se pueden usar en los procedimientos de combinación de la presente invención incluyen los descritos en el documento WO 2002/053596.

25 Anticuerpos específicos de CD40 que se pueden usar en la presente invención incluyen los descritos en el documento WO 2003/040170, que se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad.

Los agentes de terapia génica también se pueden emplear como agentes antitumorales tales como TNFerade (GeneVec), que expresa TNF alfa en respuesta a radioterapia.

30 En una realización de la presente invención se pueden usar estatinas en combinación con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos. Se pueden seleccionar estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) entre el grupo constituido por Atorvastatina (Lipitor™, Pfizer Inc.), Pravastatina (Pravachol™, Bristol Myers Squibb), Lovastatina (Mevacor™, Merck Inc.), Simvastatina (Zocor™, Merck Inc.), Fluvastatina (Lescol™, Novartis), Cerivastatina (Baycol™, Bayer), Rosuvastatina (Crestor™, Astra Zeneca), Lovastatina y Niacin (Advicor™, Kos Pharmaceutical), los derivados y las combinaciones de los mismos.

35 En una realización preferida la estatina se selecciona entre el grupo constituido por Atovorstatina y Lovastatina, los derivados y las combinaciones de los mismos. Otros agentes útiles como agentes antitumorales incluyen caduet.

40 En las siguientes preparaciones y ejemplos, "Ac" significa acetilo, "Me" significa metilo, "Et" significa etilo, "Ph" significa fenilo, "BOC", "Boc" o "boc" significa N-terc-butoxicarbonilo, "DCM" (CH₂Cl₂) significa cloruro de metileno, "DIPEA" o "DIEA" significa diisopropiletilamina, "DMA" significa N,N- dimetilacetamida, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "DPPP" significa 1,3-bis(difenilfosfino)propano, "HOAc" significa ácido acético, "IPA" significa alcohol isopropílico, "NMP" significa 1- metil-2-pirrolidinona, "TEA" significa trietilamina, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "DCM" significa diclorometano, "EtOAc" significa acetato de etilo, "MgSO₄" significa sulfato de magnesio, "Na₂SO₄" significa sulfato de sodio, "MeOH" significa metanol, "Et₂O" significa dietil éter, "EtOH" significa etanol, "H₂O" significa agua, "HCl" significa ácido clorhídrico, "POCl₃" significa oxocloruro de fósforo, "K₂CO₃" significa carbonato de potasio, "THF" significa tetrahidrofurano, "DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, "LiHMDS" o "LHMDS" significa hexametildisilazida de litio, "TBME" o "MTBE" significa terc-butil metil éter, "LDA" significa diisopropilamiduro de litio, "N" significa normal, "M" significa molar, "ml" significa mililitro, "mmol" significa milimoles, "µmol" significa micromoles, "eq." significa equivalente, "°C" significa grados Celsius, "Pa" significa pascales.

Procedimientos de preparación

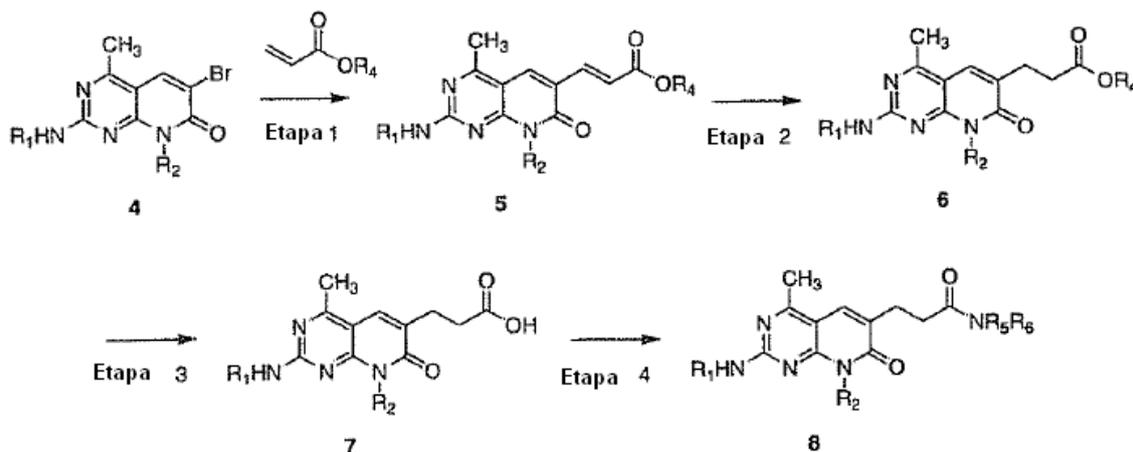
50 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando las vías de reacción y esquemas de síntesis descritos más adelante, empleando las técnicas disponibles en la técnica usando los materiales de partida que están fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en detalle en los siguientes ejemplos, pero los expertos en la técnica reconocerán que las preparaciones descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede realizar mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo mediante protección de manera apropiada de grupos de interferencia, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o haciendo modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones mencionadas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán por tener adaptabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

60 En un procedimiento de síntesis general, los compuestos de la estructura general representada por **3** se preparan de acuerdo con el **Procedimiento A**.

Procedimiento A

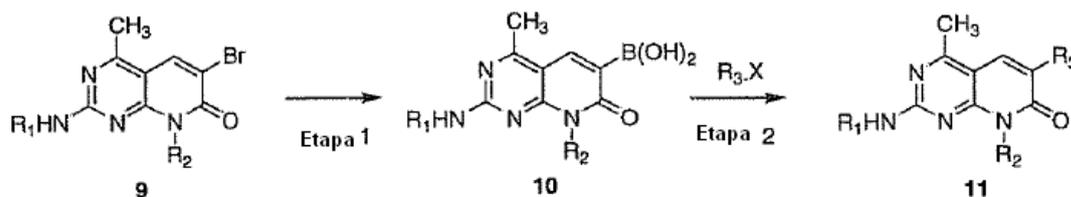
5 El compuesto 1, en el que X es Cl, Br o I y la preparación como se describe en el documento WO2005105801, se convierte en el compuesto 2 mediante tratamiento con una amina de fórmula R_1NH_2 en un disolvente adecuado, por ejemplo dioxano, en presencia de una base, por ejemplo trietil amina, a una temperatura elevada que varía entre 40 °C y 220 °C durante un período de tiempo que varía entre unas pocas horas y unos pocos días. El compuesto 2, se convierte en el compuesto 3 mediante tratamiento con ácido bórico de fórmula $R_3-B(OH)_2$ o un éster bórico correspondiente, siguiendo las condiciones de reacción de Suzuki modificadas conocidas por los expertos en la técnica.

10 En otro procedimiento general de síntesis, los compuestos de la estructura general representada por 8 se preparan de acuerdo con el **Procedimiento B**.

Procedimiento B

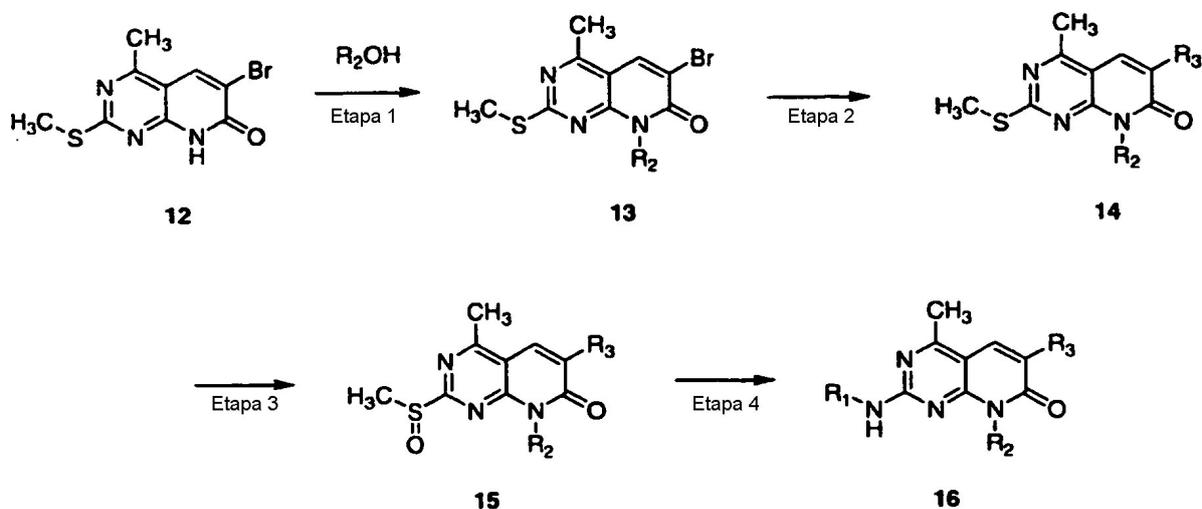
15 El compuesto 4 se convierte en el compuesto 5 haciendo reaccionar con un éster acrilato en presencia de N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina, tetrafluorborato de tri-terc-butilfosfonio, cloruro de litio y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), en un disolvente adecuado, por ejemplo, 1,4-dioxano a una temperatura que varía entre 50 °C y 75 °C durante desde media hora hasta varios días. El compuesto 5 se convierte en el compuesto 6 mediante hidrogenación. La hidrólisis del derivado éster 6, seguido de la formación de amida, produce el compuesto de fórmula 8.

En otro procedimiento general de síntesis, los compuestos de la estructura general representada por 11 se preparan de acuerdo con el **Procedimiento C**.

Procedimiento C

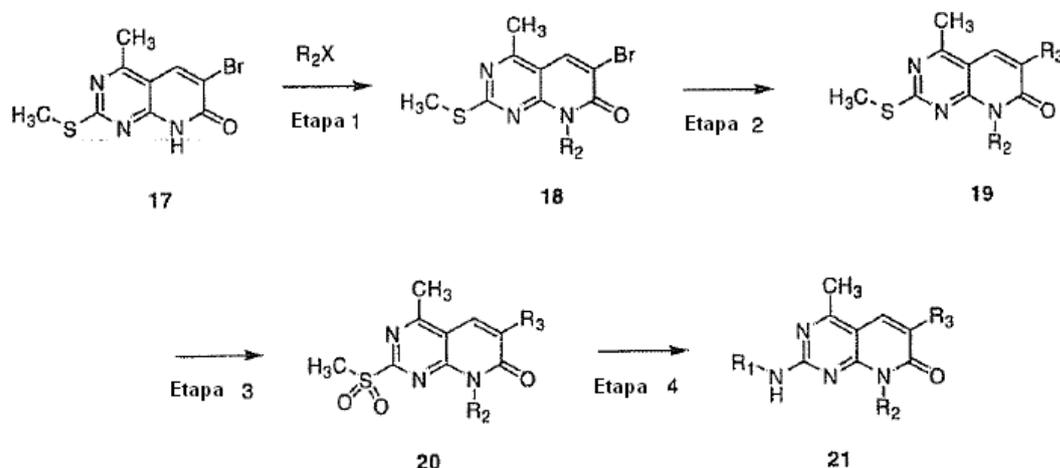
25 El compuesto 9 se convierte en el compuesto 10 mediante tratamiento con trimetilborato y butil litio en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF a baja temperatura que varía entre -40 °C y -90 °C. El compuesto 10 se convierte en el compuesto 11 haciendo reaccionar con R_3X siguiendo las condiciones de reacción de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica.

En otro procedimiento general de síntesis, los compuestos de la estructura general representada por 16 se preparan de acuerdo con el **Procedimiento D**.

Procedimiento D

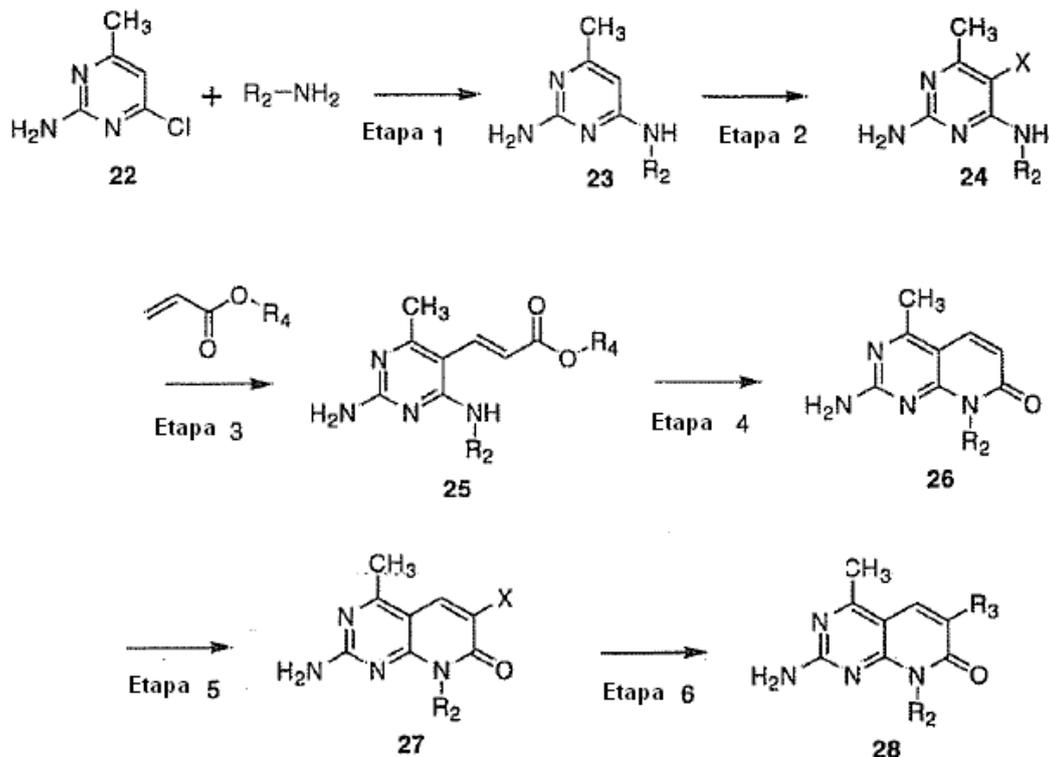
El compuesto 12 se hace reaccionar con un alcohol de fórmula R_2OH en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF a una temperatura que varía entre 0 °C y 60 °C produciendo el compuesto de fórmula 13. El compuesto 13 se convierte en el compuesto 14 mediante tratamiento con ácido bórico de la fórmula $R_3-B(OH)_2$ o un éster bórico correspondiente, siguiendo las condiciones de reacción de Suzuki modificadas conocidas por los expertos en la técnica. El compuesto 14 se oxida produciendo el compuesto 15 usando reactivos tales como, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA). El tratamiento del compuesto 15 con una amina de fórmula R_1NH_2 produce el compuesto 16.

En otro procedimiento general de síntesis, los compuestos representados por 21 se preparan de acuerdo con el **Procedimiento E**.

Procedimiento E

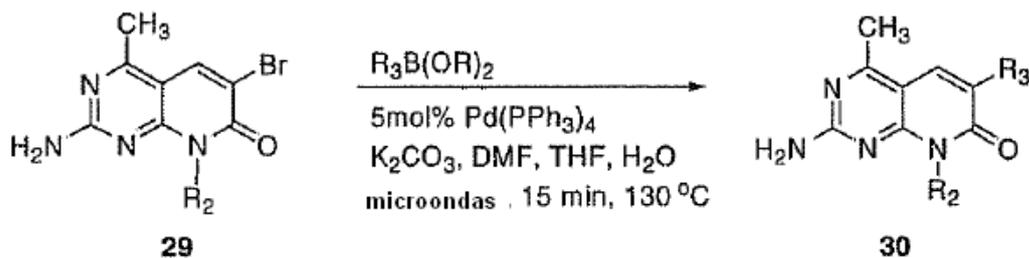
El compuesto 17 se convierte en el compuesto 18 mediante tratamiento con R_2X en el que X es Cl, Br o I, en la presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura que varía entre 25 °C y 100 °C. El compuesto 18, se convierte en el compuesto 19 mediante tratamiento con ácido bórico de fórmula $R_3-B(OH)_2$ o un éster bórico correspondiente, siguiendo las condiciones de reacción de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica. El compuesto 19 se oxida produciendo el compuesto 20 usando reactivos tales como por ejemplo, MCPBA. El tratamiento del compuesto 20 con una amina de fórmula R_1NH_2 en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF en condiciones de reflujo produce el compuesto de fórmula 21.

En otro procedimiento general de síntesis, los compuestos de la estructura general representada por 28 se preparan de acuerdo con el **Procedimiento F**.

Procedimiento F

El compuesto **22** comercialmente disponible se convierte en el compuesto **23** mediante reacción con una amina de la fórmula R_2-NH_2 en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilacetamida, en presencia de bases tales como carbonato de potasio y diisopropiletilamina, a temperatura elevada que varía entre 40 °C y 220 °C durante un período de tiempo que varía entre unas pocas horas y unos pocos días. El compuesto **23** se convierte en el compuesto **24** en el que X es Cl, Br o I, mediante tratamiento con N-halosuccinamida en un disolvente adecuado tal como cloroformo o tetracloruro de carbono, a temperatura ambiente durante un período de tiempo que varía entre 30 min y unas pocas horas. El compuesto **24** se convierte en el compuesto **25** mediante reacción con un éster acrilato en presencia de tri-*o*-tolilfosfina, acetato de paladio (II) y trietilamina a una temperatura elevada. El compuesto **25** se convierte en el compuesto **26** calentando la solución del compuesto **25**, tiofenol o KOtBu, y bases orgánicas tales como trietilamina y DBU, en un disolvente adecuado tal como dimetilacetamida a una temperatura elevada que varía entre 40 °C y 220 °C durante un período de tiempo que varía entre unas pocas horas y unos pocos días. El compuesto **26** se convierte en el compuesto **27** mediante tratamiento con N-halosuccinamida en un disolvente adecuado tal como DMF a temperatura ambiente durante un período de tiempo que varía entre 30 minutos y unas pocas horas. El compuesto **27** se convierte después en el compuesto **28** mediante reacción con ácido bórico de fórmula $R_3-B(OH)_2$ o un éster bórico correspondiente, en presencia de una base por ejemplo carbonato de potasio, y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II), en un disolvente adecuado tal como DMF y solución acuosa, a una temperatura elevada que varía entre 70 °C y 120 °C, durante un período de tiempo entre varias horas y unos pocos días.

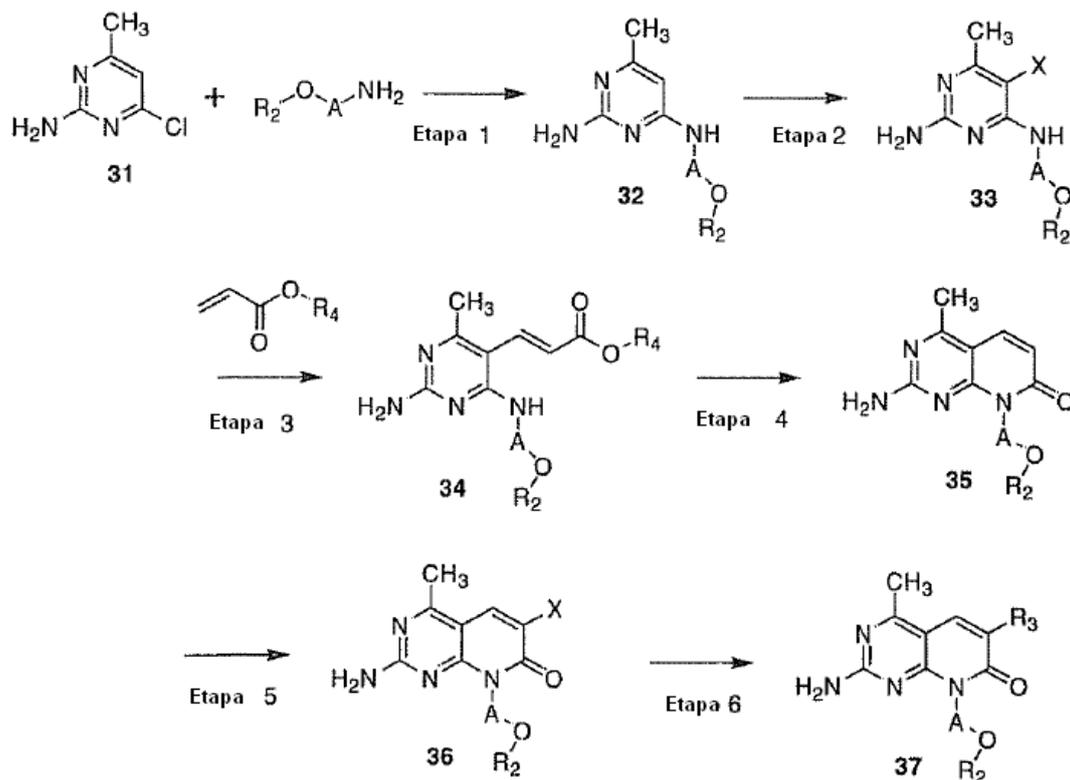
El procedimiento **F** se puede usar, por ejemplo, para preparar el compuesto **28** en el que R_2 es un grupo espirocíclico opcionalmente sustituido.

Procedimiento G

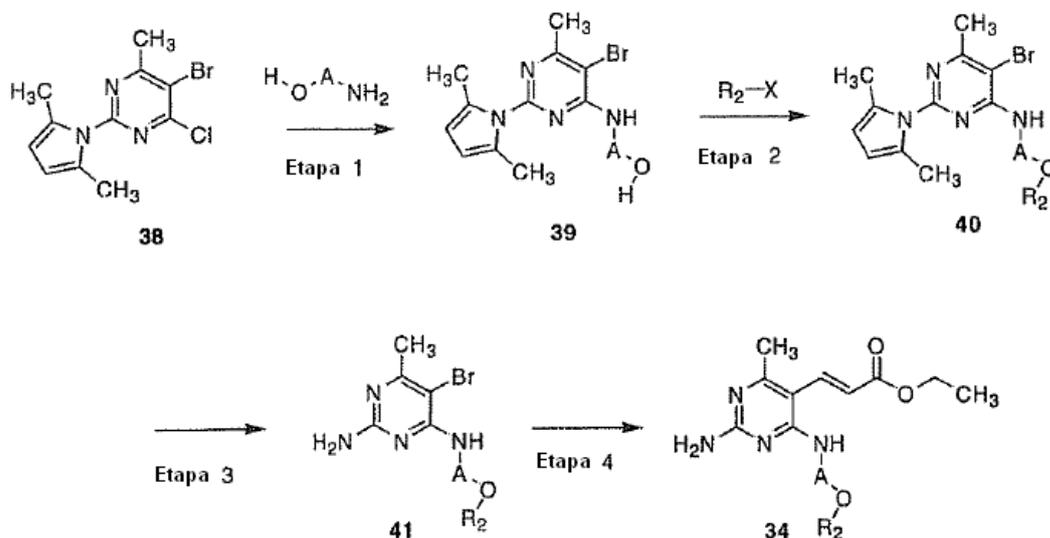
En una caja con guantes, se añadió lo siguiente a un tubo de reacción de Microondas de Personal Chemistry de 2,0 ml, una barra de agitación triangular, la solución de haluro de arilo **29** apropiado en DMF (300 μ l, 75 μ mol, 1,0 eq., 0,25 M), el ácido bórico o éster bórico apropiado en DMF (300 μ l, 75 μ mol, 1,0 eq., 0,25 M), catalizador $Pd(PPh_3)_4$ en THF anhidro (300 μ l, 3,75 μ mol, 0,05 eq., 0,0125 M) y K_2CO_3 en agua DI desgasificada (94 μ l, 188 μ mol, 2,5 eq., 2,0 M). El

5 tubo de microondas se selló con un tapón septum, y fuera de la caja con guantes, las mezclas de reacción se calentaron en un sintetizador de Microondas de Personal Chemistry durante 15 minutos a 130 °C. Las mezclas de reacción se transfirieron a un tubo de ensayo de 13 x 100 mm. Los tubos de microondas se lavaron con DMF (1,0 ml) y el lavado de DMF se combinó con el material originalmente transferido. Se retiraron los disolventes, y se añadieron EtOAc (1 ml) y agua DI (1 ml) a cada tubo. Después de la agitación y centrifugación, se transfirió el sobrenadante a un nuevo tubo de ensayo de 13 x 100 mm. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc reciente (1 ml). Las fases orgánicas combinadas se volvieron a extraer con agua DI (1 ml) y NaCl ac. (1 ml). La fase orgánica se filtró a través de un filtro de jeringa, y se evaporó el filtrado. El residuo se reconstituyó en DMSO, y el material bruto se sometió a purificación por HPLC usando acetonitrilo / agua con TFA al 0,05 % como la fase móvil en una columna C18 Agilent Zorbax Extend.

10 Procedimiento H



15 El compuesto 31 comercialmente disponible se convierte en el compuesto 32 mediante reacción con una amina de la fórmula $R_2-O-A-NH_2$ en la que A es cicloalquilo C_3-10 opcionalmente sustituido, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilacetamida, en presencia de bases tales como carbonato de potasio y diisopropiltilamina, a temperatura elevada que varía entre 40 °C y 220 °C durante un período de tiempo que varía entre unas pocas horas y unos pocos días. El compuesto 32 se convierte en el compuesto 33 en el que X es Cl, Br o I mediante tratamiento con N-halosuccinamida en un disolvente adecuado tal como cloroformo o tetracloruro de carbono, a temperatura ambiente durante un período de tiempo que varía entre 30 min y unas pocas horas. El compuesto 33 se convierte en el compuesto 34 mediante reacción con un éster acrilato en presencia de tri-*o*-tolilfosfina, acetato de paladio (II) y trietilamina a una temperatura elevada. El compuesto 34 se convierte en el compuesto 35 calentando una solución del compuesto 34, tiofenol o K₂CO₃, y bases orgánicas tales como trietilamina y DBU, en un disolvente adecuado tal como dimetilacetamida a una temperatura elevada que varía entre 40 °C y 220 °C durante un período de tiempo que varía entre unas pocas horas y unos pocos días. El compuesto 35 se convierte en el compuesto 36 mediante tratamiento con N-halosuccinamida en un disolvente adecuado tal como DMF a temperatura ambiente durante un período de tiempo que varía entre 30 minutos y unas pocas horas. El compuesto 36 se convierte después en el compuesto 37 mediante reacción con ácido bórico de fórmula $R_3-B(OH)_2$ o un éster bórico correspondiente, en presencia de una base por ejemplo carbonato de potasio, y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II), en un disolvente adecuado tal como DMF y solución acuosa, a una temperatura elevada que varía entre 70 °C y 150 °C, durante un período de tiempo entre varias horas y unos pocos días.

Procedimiento I

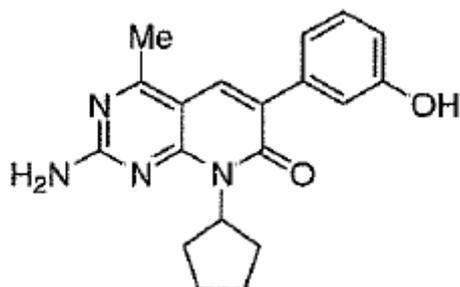
El compuesto de fórmula 34 se puede preparar también como se describe en el **Procedimiento I**. El compuesto 38 se convierte en el compuesto 39 mediante reacción con la amina de fórmula $HO-A-NH_2$ en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilacetamida, en presencia de bases tales como carbonato de potasio y diisopropilamina, a temperatura elevada que varía entre 40 °C y 220 °C durante un período de tiempo que varía entre unas pocas horas y unos pocos días. El compuesto 39 se convierte en el compuesto 40 mediante reacción con R_2X en un disolvente adecuado tal como DMF en presencia de una base tal como hidruro de sodio a temperatura que varía entre temperatura ambiente y 100 °C. El compuesto 40 se convierte en el compuesto 41 mediante tratamiento con hidroxilamina en etanol acuoso a temperatura que varía entre temperatura ambiente y 80 °C. El compuesto 41 se convierte en el compuesto 34 mediante reacción con un éster acrilato en presencia de tri-*o*-tolilfosfina, acetato de paladio (II) y trietilamina a una temperatura elevada. El compuesto 34 se convierte después en el compuesto 37 siguiendo los procedimientos descritos en el **Procedimiento H**.

Ejemplos

Los ejemplos y preparaciones proporcionados más adelante ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y procedimientos de preparación de tales compuestos. Los ejemplos 1 a 100 proporcionan las etapas de síntesis detalladas para preparar los compuestos 101, 104 - 107, 109, 113 - 114, 116, 120 - 121, 123, 129 - 130, 132 - 133, 147 - 152, 179, 192, 193, 247 - 252, 263 - 264, 267 - 270, 275, 284 y 285 de la presente invención. La Tabla 1 muestra los compuestos de la presente invención o, donde se indique expresamente, compuestos de referencia, que se prepararon usando los procedimientos generales A-I descritos en el presente documento. La Tabla 2 muestra los datos bioquímicos y celulares para los compuestos de la presente invención. La Tabla 3 muestra los datos de eficacia de xenoinjerto de ratón para un compuesto 152 representativo de la presente invención. La tabla 4 muestra los datos de la correlación farmacocinética y farmacodinámica (PK - PD) en modelos de xenoinjerto.

Se ha de entender que el alcance de la presente invención no está limitado de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos las moléculas con un único centro quiral, salvo que se notifique o indique otra cosa mediante la fórmula estructural o mediante el nombre químico, existen como mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales salvo que se apunte o se indique otra cosa mediante la fórmula estructural o nombre químico, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros / diastereómeros individuales se pueden obtener mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

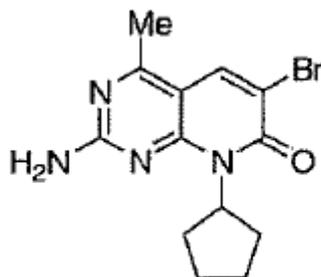
Se compraron diversos materiales de partida y otros reactivos de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company, y se usaron sin purificación adicional, salvo que se indique otra cosa. Los espectros de 1H RMN se registraron en un instrumento Bruker que funciona o bien a 300 MHz, o 400 MHz y los espectros de ^{13}C RMN se registraron funcionando a 75 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron como soluciones en $CDCl_3$ (reseñados en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o $DMSO-D_6$ (2,50 ppm y 39,51 ppm) o CD_3OD (3,4 ppm y 4,8 ppm y 49,3 ppm), o tetrametilsilano interno (0,00 ppm) cuando sea apropiado. Otros disolventes de RMN se usaron si era necesario. Cuando se reseñan multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se reseñan en hercios (Hz).

Ejemplo de referencia 1. 2-Amino-8-ciclopentil-6-(3-hidroxifenil)-4-metilpirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona (Compuesto 147)

5 A una solución de 2-amino-6-bromo-8-ciclopentil-4-metilpirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona (100 mg, 0,31 mmol), ácido 3-hidroxifenilbórico (50 mg, 1,2 equiv), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (6,5 mg, 0,009 mmol), DMF (2 ml) en un vial de microondas de 10 ml se añadió carbonato de potasio (3 M, 0,8 ml). La solución se desgasificó con N₂ durante 10 min antes de taparse y se calentó en el reactor de microondas durante 10 minutos a 120 °C. Una vez completa, la reacción se diluyó con NaOH 1 N (10 ml) y EtOAc (50 ml). La fase de EtOAc se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se sometió a purificación por cromatografía. Se obtuvo el compuesto del título en (82,1 mg, 79 % de rendimiento).

EMBR: 337 (M + H)⁺

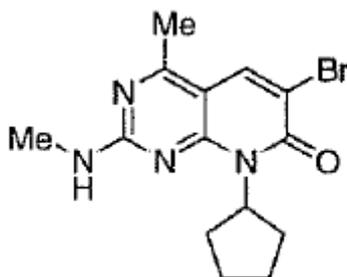
10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,37 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,19 (3H, m), 7,11 (1H, s), 7,03 (1H, d), 6,74 - 6,71 (1H, m), 6,04 - 5,99 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,24 - 2,22 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,77 - 1,75 (2H, m), 1,60 - 1,58 (2H, m).

Ejemplo de referencia 2. 2-Amino-6-bromo-8-ciclopentil-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

15 A una solución de 6-bromo-8-ciclopentil-4-metil-2-(metilsulfinil)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona (0,80 g, 2,16 mmol), en dioxano (5 ml) se añadió hidróxido de amonio (30 %, 2,6 ml). La mezcla se calentó después a 110 °C en un tubo sellado durante 30 minutos. La solución se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron (sulfato sódico anhidro) se filtraron y se concentraron hasta sequedad proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color marrón (0,65 g, 93 %).

20 EMBR: 324 (M + H)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,34 (1H, s), 7,27 (2H, s a), 6,01 - 5,93 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,16 - 2,13 (2H, m), 2,00 - 1,98 (2H, m), 1,75 - 1,72 (2H, m), 1,57 - 1,54 (2H, m).

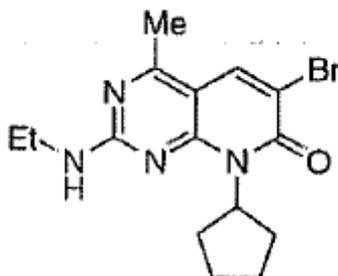
Ejemplo de referencia 3. 6-bromo-8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, usando metilamina (2 M en THF) en lugar de hidróxido de amonio, se obtuvo el compuesto del título con un 90 % de rendimiento.

EMBR: 338 (M + H)⁺

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,36 (1H, s), 7,82 (1H, s a), 5,98 - 5,94 (1H, m), 2,86 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,28 (2H, m), 1,99 - 1,97 (2H, m), 1,75 - 1,72 (2H, m), 1,62 (2H, m).

Ejemplo de referencia 4. 6-bromo-8-ciclopentil-4-metil-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

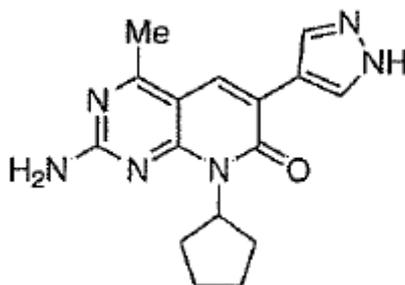


- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, usando etilamina (2 M en THF) en lugar de hidróxido de amonio, se obtuvo el compuesto del título con un 93 % de rendimiento.

EMBR: 352 (M + H)⁺

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,35 (1H, s), 7,90 (1H, s a), 6,01 - 5,93 (1H, m), 3,34 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,27 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,15 (3H, m).

- 10 **Ejemplo de referencia 5. Preparación de 2-amino-8-ciclopentil-6-(1H-pirazol-4-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Compuesto 101)**

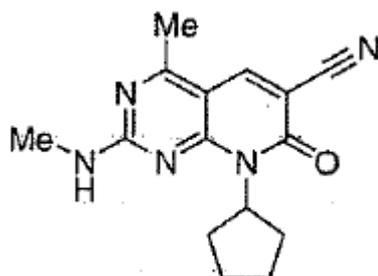


- 15 A una solución de 2-amino-6-bromo-8-ciclopentil-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (100 mg, 0,31 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 1,2 equiv), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (6,5 mg, 0,09 mmol), DMF (2 ml) en un vial de microondas de 10 ml se añadió carbonato de potasio (3 M, 0,8 ml). La solución se desgasificó con N_2 durante 10 min antes de taparse y se calentó en el reactor de microondas durante 10 minutos a 120 °C. Una vez completa, la reacción se diluyó con NaOH 1 N (10 ml) y EtOAc (50 ml). La fase de EtOAc se lavó con HCl 3 N, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se sometió a purificación por cromatografía, se obtuvo el compuesto del título en (62,5 mg, 65 % de rendimiento).

EMBR: 311 (M + H)⁺

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,26 (2H, s a), 8,13 (1H, s), 7,09 (2H, s a), 6,04 - 5,99 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,27 - 2,23 (2H, m a), 2,04 (2H, m a), 1,77 - 1,74 (2H, m a), 1,62 (2H, m a).

Ejemplo 6. 2-metilamino-6-carbonitrilo-8-ciclopentil-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Compuesto 133)

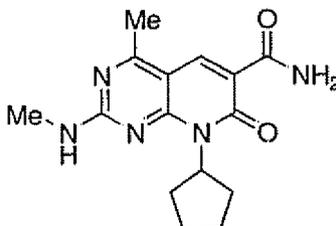


- 25 Una solución de 6-bromo-8-ciclopentil-4-metil-2-metilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (150 mg, 0,15 mmol) y cianuro de tetraetilamonio (46 mg, 0,30 mmol); DABCO (33 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 22 °C durante 3 días. La reacción pareció completa por CLEM y la mezcla se evaporó y se envió para cromatografía (70,6 mg, 61 % de rendimiento).

EMBR: 284 (M + H)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,68 (1H, s), 8,31 (1H, m), 5,90 - 5,85 (1H, m), 2,91 (3H, m), 2,51 (3H, s), 2,28 (2H, m a), 1,96 (2H, m a), 1,77 (2H, m a), 1,62 (2H, m a).

5 **Ejemplo 7. 8-Ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto 123)**

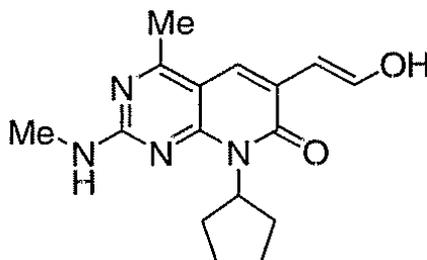


Se agitó a 110 °C durante 24 horas una solución de 2-metilamino-6-carbonitrilo-8-ciclopentil-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (90 mg, 3,20 mmol) en HCl 3M (10 ml). La reacción pareció completada según CLEM y la mezcla se evaporó y se envió para cromatografía. (32,2 mg, 45 % de rendimiento).

10 EMBR: 302 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,80 (1H, s ancho), 8,68 (1H, s), 8,13 (1H, m), 7,62 (1H, s ancho), 5,98-5,96 (1H, m), 2,91 (3H, m), 2,51 (3H, s), 2,33 (2H, m ancho), 1,99 (2H, m ancho), 1,78 (2H, m ancho), 1,65 (2H, m ancho).

Ejemplo 8. (E)-8-Ciclopentil-6-(2-hidroxivinil)-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Compuesto 120)



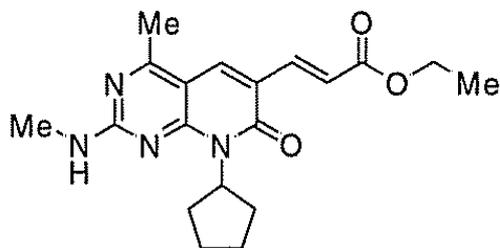
15

Se añadieron 6-bromo-8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (336 mg, 1,0 mmol), 1-(viniloxi)butano (501 mg, 5,0 mmol), N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (254 mg, 1,3 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (8,70 mg, 0,03 mmol), cloruro de litio (127 mg, 3,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (27,5 mg, 0,03 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) a un vial de reacción equipado con una barra de agitación. Se purgó el vial de reacción con nitrógeno, se tapó y se calentó a 75 °C durante 75 min. Los datos de CLEM indicaron que se obtuvieron tanto el intermedio viniléter como el producto (4:6). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con dioxano (10 ml). Se combinaron filtrado y lavado y se añadió ácido paratoluenosulfónico monohidratado (761 mg, 4,0 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. En este punto, los datos de CLEM indicaron que todo el intermedio viniléter se hidrolizaba al producto deseado. Se eliminó el disolvente a presión reducida hasta un residuo, se añadió acetato de etilo (120 ml) y se lavó con solución acuosa de carbonato de potasio (5 % p/v), agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida hasta un residuo sólido amarillo, que cristalizó con heptano a ebullición. Tras enfriar a temperatura ambiente, se formaron cristales amarillos y se recogieron por filtración, proporcionando el compuesto del título (190 mg, 62 % de rendimiento) después de dos etapas.

30 CLEM: 301 (M+H)⁺.

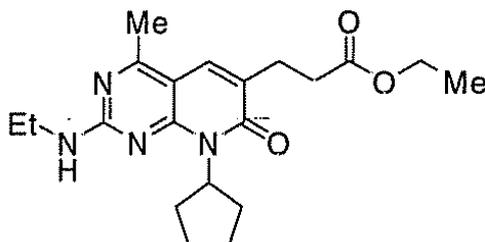
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,49 (s, 1H), 5,79-6,19 (m, 1H), 5,23-5,76 (m, 1H), 3,10 (d, J= 4,78 Hz, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,34-2,54 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 2H), 1,80-1,94 (m, 2H), 1,65-1,78 (m, 2H).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz), 8,35 (s, 1H), 7,81-8,21 (m, 1H), 5,75-6,05 (m, 1H), 2,90 (t, J= 5,41 Hz, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,53-2,57 (m, 5H), 2,20-2,42 (m, 2H), 1,91-2,11 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,52-1,69 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 9. (E)-3-(8-Ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)-7-oxo-7,8-dihidropirido-[2,3-d]pirimidin-6-il)acrilato de etilo

Se añadieron 6-bromo-8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (375 mg, 1,1 mmol), acrilato de etilo (442 mg, 4,42 mmol), N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (280 mg, 1,43 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (9,61 mg, 0,03 mmol), cloruro de litio (42,4 mg, 3,3 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (30,3 mg, 0,03 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) a un vial de reacción equipado con una barra de agitación. Se purgó el vial de reacción con nitrógeno, se tapó y se calentó a 75 °C durante 75 min. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con acetato de etilo. Se combinaron filtrado y lavado y se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida hasta un residuo sólido amarillo. Se cristalizó este residuo sólido con heptano:acetato de etilo (50 ml: 50 ml) a ebullición. Tras enfriar a temperatura ambiente, se formaron cristales amarillos aciculares y se recogieron por filtración, proporcionando el compuesto del título en forma de un isómero beta-trans (356 mg, 90 % de rendimiento). CLEM: 357 (M+H)⁺.

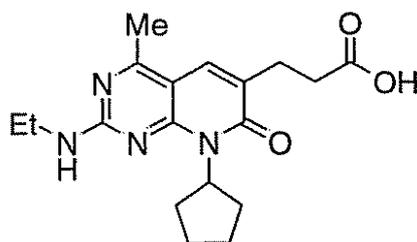
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, J= 15,86 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 15,86 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,25 (c, J= 7,22 Hz, 2H), 3,09 (d, J= 5,04 Hz, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 1,91-2,19 (m, 3H), 1,86 (s, 2H), 1,28-1,37 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 10. 3-(8-Ciclopentil-2-(etilamino)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)propanoato de etilo (compuesto 132)

Se disolvió (E)-3-(8-ciclopentil-2-(etilamino)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrilato de etilo (525 mg, 1,4 mmol), obtenido de manera análoga al ejemplo 9, en etanol (150 ml) en un matraz de reacción Parr™ de 500 ml, y se desgasificó la solución con nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd/C (450,0 mg) (Aldrich 330108-50G, lote 08331KC, paladio, 10 % en peso en seco sobre carbono activado húmedo, Degussa tipo E101 NE/W, aprox. 50 % de agua). Se hidrogenó la reacción a 344,7 kPa de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró el catalizador y se lavó con etanol (20 ml). Se combinaron filtrado y lavado y se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida hasta un residuo sólido. Se cristalizó el residuo con heptano a ebullición (30 ml). Tras enfriar a temperatura ambiente, se formaron cristales blancos aciculares y se recogieron por filtración, proporcionando el compuesto del título (338 mg, 64 % de rendimiento).

CLEM: 373 (M+H)⁺.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,55 (s, 1H), 5,83-6,12 (m, J= 17,88, 8,81, 8,56 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,12 (c, J= 7,13 Hz, 2H), 3,38-3,63 (m, 2H), 2,87 (t, J= 7,30 Hz, 2H), 2,67 (t, J= 7,30 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,31-2,46 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 2H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,19-1,31 (m, 6H).

Ejemplo 11. Ácido 3-(8-ciclopentil-2-(etilamino)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido-[2,3-d]pirimidin-6-il)propanoico (compuesto 130)

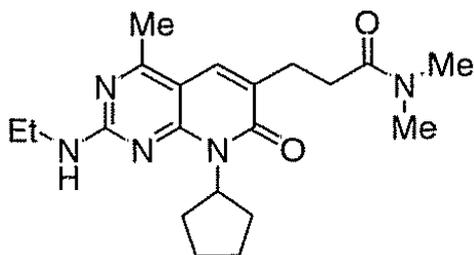
Se disolvió 3-(8-ciclopentil-2-(etilamino)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido-[2,3-d]pirimidin-6-il)propanoato de etilo (167 mg, 0,45 mmol) en THF (5 ml) en un vial de reacción equipado con una barra de agitación. Se disolvió hidróxido de litio (35 mg, 1,46 mmol) en agua (5 ml) y después se añadió al vial de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura

ambiente durante 3 h. Se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida hasta un residuo sólido blanco. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (3,26 mmol, 3,26 ml de solución 1,0 M). Se recogió el sólido blanco por filtración en forma del compuesto del título (125 mg, 81 % de rendimiento).

CLEM: 345 (M+H)⁺.

- 5 ¹H-RMN (D₂O, 400 MHz) 7,54 (s, 1H), 5,56-5,81 (m, 1H), 3,22 (c, J= 7,22 Hz, 2H), 2,60 (t, J= 7,55 Hz, 2H), 2,31-2,38 (m, 5H), 1,91-2,05 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 2H), 1,58-1,71 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,06 (t, J= 7,30 Hz, 3H).

Ejemplo 12. 3-(8-Ciclopentil-2-(etilamino)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-N,N-dimetilpropanamida (compuesto 121)

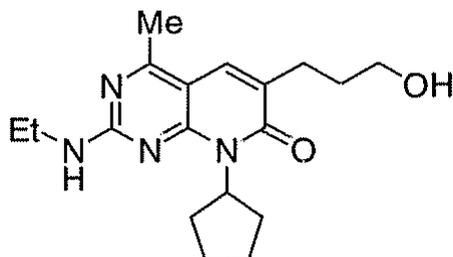


- 10 Se añadieron ácido 3-(8-ciclopentil-2-(etilamino)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)propanoico (94 mg, 0,27 mmol), dimetilamina (1,09 mmol, 0,55 ml de solución 2,0 M en THF), trietilamina (27,6 mg, 0,27 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 104 mg, 0,27 mmol) y DMF (3,0 ml) a un vial de reacción equipado con una barra de agitación. Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 26 h. Se inactivó la reacción con agua (2 ml) y se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida hasta un residuo. Se añadieron acetato de etilo (70 ml) y agua (30 ml) y se agitó bien. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 30 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente a presión reducida hasta un residuo, que se purificó usando sílice (100 % de éter de petróleo a 100 % de acetato de etilo). Se combinaron las fracciones y se eliminaron los compuestos volátiles hasta un aceite incoloro como compuesto del título (55 mg, 54 % de rendimiento).

CLEM: 372 (M+H)⁺.

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,66 (s, 1H), 5,85-6,07 (m, 1H), 3,38-3,60 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (t, J= 7,30 Hz, 2H), 2,68 (t, J= 7,43 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,34-2,48 (m, 2H), 1,97-2,14 (m, 2H), 1,78-1,91 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 3H), 1,27 (t, J= 7,18 Hz, 3H).

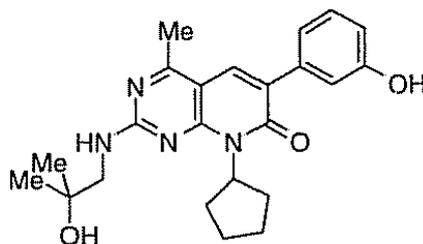
Ejemplo 13. 8-Ciclopentil-2-(etilamino)-6-(3-hidroxipropil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Compuesto 129)



- 25 Se disolvió 3-(8-ciclopentil-2-(etilamino)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)propanoato de etilo (60 mg, 0,16 mmol) en etanol (5 ml) y metanol (2 ml). Se añadió lentamente borohidruro de sodio (18 mg, 0,48 mmol) a la solución de reacción. Se controló la progresión de la reacción por CLEM. Se añadió más borohidruro de sodio en porciones para impulsar la reacción hasta la terminación después de 20 h a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con agua y se eliminaron los disolventes a presión reducida hasta sequedad. Se añadió agua (15 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida hasta un residuo, que se purificó por HPLC. La forma de sal de TFA del producto se convirtió en la base libre, proporcionando el compuesto del título (34 mg, 61 % de rendimiento).

CLEM: 331 (M+H)⁺.

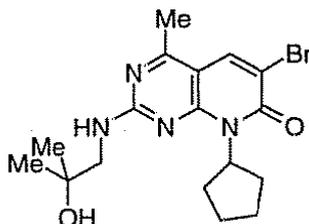
- 35 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,53 (s, 1H), 5,85-6,12 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,71 (t, J= 7,05 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 1,99-2,12 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 4H), 1,61-1,77 (m, 3H), 1,28 (t, J= 7,18 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 14. 8-Ciclopentil-2-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-6-(3-hidroxifenil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 114)

5 Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (5 mg, 0,007 mmol) a una solución de 6-bromo-8-ciclopentil-2-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (52,5 mg, 0,133 mmol), ácido 3-hidroxifenilbórico (20,5 mg, 0,149 mmol), carbonato de potasio (3 M, 0,06 ml) en DMF (1,2 ml). Se desgasificó la mezcla con N₂, se selló y se calentó durante 30 min a 110 °C. Se vertió la mezcla en salmuera y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase de AcOEt (sulfato de sodio anhidro), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía, proporcionando el compuesto del título (12 mg, 22 %).

EMBR: 409 (M+H)⁺.

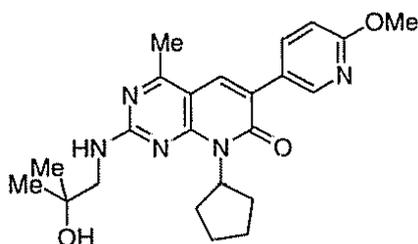
10 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,73 (1H, s), 7,28-7,33 (1H, m), 7,09-7,20 (2H, m), 6,79-6,89 (1H, m), 5,90-6,10 (1H, m), 5,13-5,88 (1H, m), 3,54 (2H, d, J= 6,32 Hz), 2,58 (3H, s), 2,25-2,49 (2H, m), 1,96-2,18 (2H, m), 1,79-1,95 (2H, m), 1,63-1,77 (4H, m), 1,31 (6H, s).

Ejemplo de referencia 15. 6-Bromo-8-ciclopentil-2-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

15 Se añadió trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmol) a una solución de 6-bromo-8-ciclopentil-4-metil-2-(metilsulfinil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (600 mg, 1,62 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (294 mg, 2,34 mmol) en dioxano (6 ml). Se calentó después la mezcla a 110 °C en un tubo sellado durante 1 h. Se vertió la solución en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (sulfato de sodio anhidro), se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (565 mg, 88 %).

EMBR: 395, 397 (M+H)⁺.

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,07 (1H, s), 5,91-6,13 (1H, m), 5,46-5,90 (1H, m), 3,52 (2H, d, J= 6,32 Hz), 2,54 (3H, s), 2,17-2,43 (2H, m), 1,95-2,16 (2H, m), 1,76-1,95 (2H, m), 1,56-1,74 (3H, m), 1,30 (6H, s).

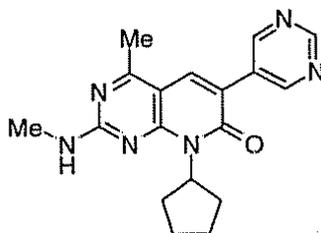
Ejemplo de referencia 16. 8-Ciclopentil-2-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 116)

30 Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (4,5 mg, 0,0064 mmol) a una solución de 6-bromo-8-ciclopentil-2-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (50 mg, 0,126 mmol), ácido 6-metoxipiridin-3-ilbórico (21 mg, 0,137 mmol), carbonato de potasio (3 M, 0,06 ml) en DMF (1,2 ml). Se desgasificó la mezcla con N₂, se selló y se calentó durante 30 min a 110 °C. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía, proporcionando el compuesto del título (23,6 mg, 44 %).

EMBR: 424 (M+H)⁺.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8,31 (1H, d, $J = 2,27$ Hz), 7,97 (1H, dd, $J = 8,59, 2,53$ Hz), 7,72 (1H, s), 6,81 (1H, d, $J = 8,59$ Hz), 5,88-6,12 (1H, m), 5,28-5,86 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,55 (2H, d, $J = 6,32$ Hz), 2,59 (3H, s), 2,26-2,47 (2H, m), 1,98-2,17 (2H, m), 1,79-1,98 (2H, m), 1,65-1,77 (3H, m), 1,32 (6H, s).

5 **Ejemplo de referencia 17. 8-Ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)-6-(pirimidin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 107)**

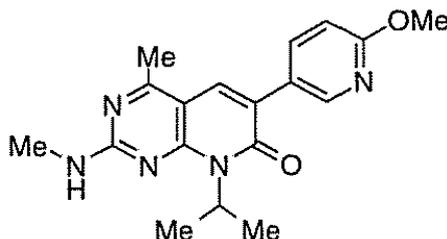


10 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación del ejemplo 14, usando 6-bromo-8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en lugar de 6-bromo-8-ciclopentil-2-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, y ácido pirimidin-5-ilbórico en lugar de ácido 3-hidroxifenilbórico, se obtuvo el compuesto del título con 10 % de rendimiento.

EMBR: 337 (M+H)⁺.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 9,19 (1H, s), 9,03 (1H, s), 7,80 (1H, s), 5,69-6,29 (1H, m), 3,11 (3H, d, $J = 5,05$ Hz), 2,65 (3H, s), 2,27-2,54 (2H, m), 1,97-2,25 (4H, m), 1,82-1,97 (2H, m), 1,51-1,80 (2H, m).

15 **Ejemplo de referencia 18. 8-Isopropil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Compuesto 113)**

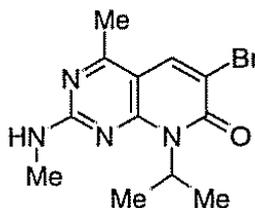


Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación del ejemplo 14, usando 6-bromo-8-isopropil-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en lugar de 6-bromo-8-ciclopentil-2-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, se obtuvo el compuesto del título con 11 % de rendimiento.

20 EMBR: 340 (M+H)⁺.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8,31 (1H, d, $J = 2,02$ Hz), 7,99 (1H, dd, $J = 8,72, 2,40$ Hz), 7,71 (1H, s), 6,80 (1H, d, $J = 8,59$ Hz), 5,72-6,03 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,09 (3H, d, $J = 5,05$ Hz), 2,58 (3H, s), 1,65 (6H, d, $J = 6,82$ Hz).

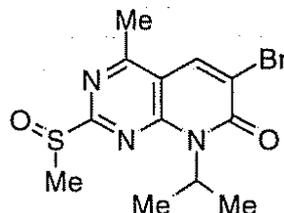
Ejemplo de referencia 19. 6-Bromo-8-isopropil-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



25 Se añadió metilamina (0,80 ml, 2,0 M en THF, 1,6 mmol) a una solución agitada de 6-bromo-8-isopropil-4-metil-2-(metilsulfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (175 mg, 0,508 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml). Se selló la mezcla y se calentó a 110 °C en microondas durante 15 min. Se evaporó el disolvente y se lavó el producto bruto con AcOEt/hexano, proporcionando el compuesto del título (158 mg, 76 %).

EMBR: 311, 313 (M+H)⁺.

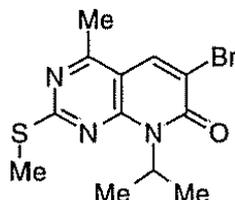
30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8,06 (1H, s), 5,55-6,19 (1H, m), 5,19-5,46 (1H, m), 3,07 (3H, d, $J = 5,05$ Hz), 2,52 (3H, s), 1,62 (6H, d, $J = 6,32$ Hz).

Ejemplo de referencia 20. 6-Bromo-8-isopropil-4-metil-2-(metilsulfinil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

5 Se añadió MCPBA (340 mg, 77 %, 1,52 mmol) a una solución agitada y enfriada (-20 °C) de 6-bromo-8-isopropil-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (380 mg, 1,16 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml). Después de agitar durante 30 min (-20 °C a 0 °C), se inactivó la mezcla con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con AcOEt, se secó y se evaporó. Se lavó el producto bruto con AcOEt/hexano, proporcionando el compuesto del título (190 mg, 48 %).

EMBR: 344, 346 (M+H)⁺.

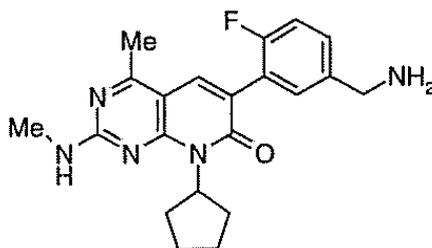
¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,78 (1H, s), 5,60-5,97 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,79 (3H, s), 1,56 (6H, d, J= 6,82 Hz).

Ejemplo de referencia 21. 6-Bromo-8-isopropil-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

10 Se añadió 6-bromo-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (572 mg, 2 mmol) a una suspensión de NaH (120 mg, 5,00 mmol) en DMF (15 ml). Se calentó la mezcla a 46 °C. Se enfrió la solución ligeramente y se añadió 2-yodopropano (0,30 ml, 3,0 mmol). Se calentó la mezcla a 46 °C durante 30 min, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando AcOEt/hexano, proporcionando el compuesto del título (390 mg, 59 %).

15 EMBR: 328, 330 (M+H)⁺.

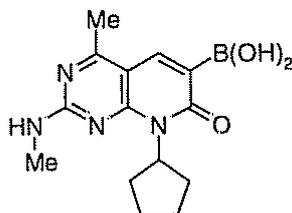
¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,60 (1H, s), 5,45-5,99 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,58 (3H, s), 1,54 (6H, d, J= 6,82 Hz).

Ejemplo de referencia 22. 6-(5-(Aminometil)-2-fluorofenil)-8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Compuesto 104)

20 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6 mg, 0,005 mmol) a una solución de ácido 8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-ilbórico (30 mg, 0,099 mmol), clorhidrato de 3-bromo-4-fluorobencilamina (28,7 mg, 0,119 mmol), carbonato de potasio (3 M, 0,10 ml) en DME (0,5 ml) y EtOH (0,5 ml). Se desgasificó la mezcla con N₂, se selló y se calentó durante 1 h a 100 °C en microondas. Se eliminó la mezcla a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía, proporcionando el compuesto del título (16,4 mg, 43,3 %).

25 EMBR: 382 (M+H)⁺.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,73 (1H, s), 7,46 (1H, d, J= 6,06 Hz), 7,29-7,40 (1H, m), 7,07 (1H, t, J= 8,84 Hz), 6,14-6,73 (1H, m), 5,78-6,12 (1H, m), 3,84-4,11 (2H, m), 3,08 (3H, d, J= 4,80 Hz), 2,48-2,67 (4H, m), 2,32 (3H, d, J= 6,57 Hz), 1,91-2,06 (2H, m), 1,75-1,91 (2H, m), 1,51-1,72 (2H, m).

Ejemplo de referencia 23. Ácido 8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)-7-oxo-7,8-dihidropirido-[2,3-d]pirimidin-6-ílbórico

5 Se añadió BuLi (9,5 ml, 1,6 M, 15,2 mmol) a una solución agitada y enfriada (-78 °C) de 6-bromo-8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (1,00 g, 2,94 mmol) y borato de trimetilo (1,40 ml, 12,6 mmol) en THF (60 ml). Después de agitar durante 20 min, se inactivó la mezcla con una pequeña cantidad de HCl 2 N y agua, se extrajo con AcOEt (3 veces), se secó y se evaporó. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (157,2 mg, 18 %).

EMBR: 303 (M+H)⁺.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,58 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,58-8,03 (1H, m), 5,64-6,14 (1H, m), 2,79-2,98 (3H, m), 2,52-2,62 (3H, m), 2,12-2,41 (2H, m), 1,87-2,12 (2H, m), 1,44-1,86 (4H, m).

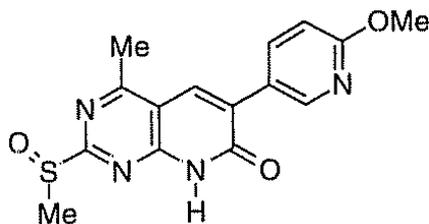
10 **Ejemplo de referencia 24. 6-(6-Metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 153)**



15 Se añadió metilamina (1,1 ml, 2,0 M en THF, 2,2 mmol) a una solución de 6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metilsulfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (147 mg, 0,445 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml). Se selló la mezcla y se calentó a 110 °C en microondas durante 10 min. Se concentró la mezcla a presión reducida, proporcionando un sólido. Se lavó el sólido bruto con agua y AcOEt y se recristalizó con DMSO/AcOEt, proporcionando el compuesto del título (80 mg, 61 %).

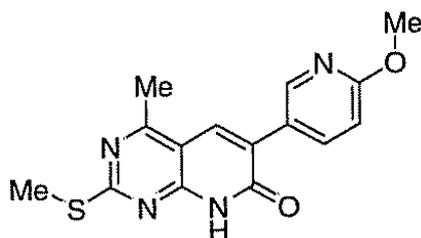
EMBR: 298 (M+H)⁺.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,68-12,05 (1H, m), 8,50 (1H, d, J= 1,77 Hz), 8,05 (1H, dd, J= 8,59, 2,53 Hz), 8,02 (1H, s), 7,23-7,71 (1H, m), 6,86 (1H, d, J= 8,59 Hz), 3,89 (3H, s), 2,86 (3H, d, J= 4,29 Hz), 2,54 (3H, s).

Ejemplo de referencia 25. 6-(6-Metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 20, usando 6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en lugar de 6-bromo-8-isopropil-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, se usó el compuesto del título en forma bruta en la siguiente etapa.

EMBR: 331 (M+H)⁺.

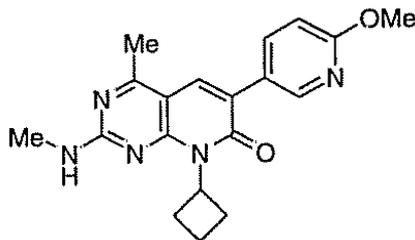
Ejemplo de referencia 26. 6-(6-Metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

Se añadió carbonato de potasio (3 M, 1,1 eq) a una solución de 6-bromo-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (50 mg, 0,17 mmol), ácido 6-metoxipiridin-3-ilbórico (40,1 mg, 1,1 eq), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (6,13 mg, 0,008 mmol), DMF (2 ml) en un vial de microondas de 6 ml. Se desgasificó la solución con N₂ durante 10 min antes de
 5 el precipitado por filtración. Se purificó adicionalmente por cromatografía (80 % de acetato de etilo/hexano). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (30 mg, 55 % de rendimiento).

EMBR: 315,0 (ES+).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 12,54 (1H, s), 8,56 (1H, d, J= 2,27 Hz), 8,20 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J= 8,72, 2,40 Hz), 6,90 (1H, d, J= 8,59 Hz), 3,90 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,57 (3H, s).

10 **Ejemplo de referencia 27. 8-Ciclobutil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 109)**

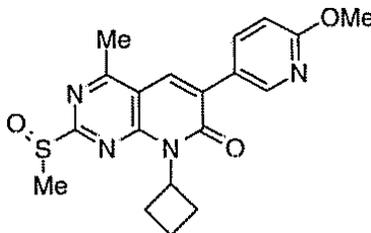


15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22, usando 8-ciclobutil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metilsulfinil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en lugar de 6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metilsulfinil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, se obtuvo el compuesto del título con 35 % de rendimiento.

EMBR: 352 (M+H)⁺.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,31 (1H, d, J= 2,02 Hz), 7,98 (1H, dd, J= 8,72, 2,40 Hz), 7,71 (1H, s), 6,80 (1H, d, J= 8,59 Hz), 5,76-6,10 (1H, m), 5,41 (1H, s), 3,97 (1H, s), 3,18-3,44 (2H, m), 3,12 (3H, d, J= 5,05 Hz), 2,56 (3H, s), 2,24-2,46 (2H, m), 2,01 (1H, c, J= 10,36 Hz), 1,78-1,93 (1H, m).

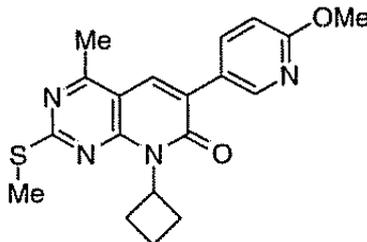
20 **Ejemplo de referencia 28. 8-Ciclobutil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metil-2-(metilsulfinil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona**



25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24, usando 8-ciclobutil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en lugar de 6-bromo-8-isopropil-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, se usó el compuesto del título en forma bruta en la siguiente etapa.

EMBR: 385 (M+H)⁺.

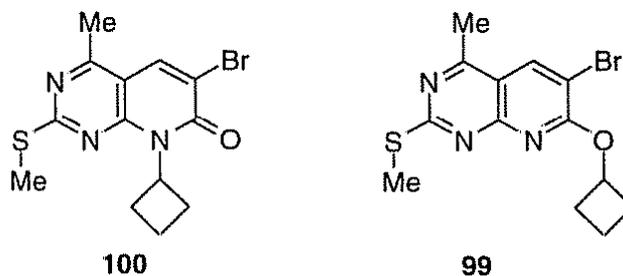
Ejemplo de referencia 29. 8-Ciclobutil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



30 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12, usando 6-bromo-8-ciclobutil-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en lugar de 6-bromo-8-ciclopentil-2-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, se obtuvo el compuesto del título con 78 % de rendimiento.

EMBR: 369 (M+H)⁺.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,35 (1H, d, J= 2,53 Hz), 7,99 (1H, dd, J= 8,59, 2,53 Hz), 7,79 (1H, s), 6,82 (1H, d, J= 8,59 Hz), 5,80-6,13 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,07-3,41 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,29-2,52 (2H, m), 1,78-2,11 (2H, m).

Ejemplo de referencia 30. 6-Bromo-8-ciclobutil-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 100); 6-bromo-7-ciclobutoxi-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidina (compuesto 99)

5 Se añadieron trifetilfosfina (917 mg, 3,49 mmol) y DEAD (852 mg, 4,89 mmol) a una solución de 6-bromo-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (500 mg, 1,75 mmol) y ciclobutanol (164 mg, 2,27 mmol) en THF (40 ml). Después de 2 h, se vertió la mezcla en salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó. Se purificó la mezcla por cromatografía, proporcionando el compuesto 100 (97 mg, 16 %) y el compuesto 99 (180 mg, 30 %).

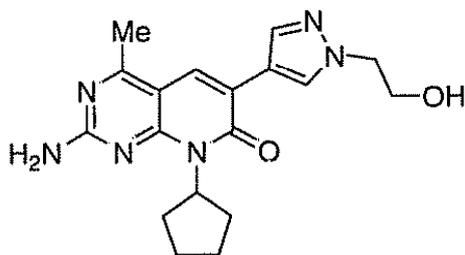
EMBR: 340, 342 (M+H)⁺.

10 Compuesto 100:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,18 (1H, s), 5,78-6,12 (1H, m), 3,03-3,34 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,25-2,48 (2H, m), 1,95-2,18 (1H, m), 1,71-1,95 (1H, m).

Compuesto 99:

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,38 (1H, s), 5,45-5,74 (1H, m), 2,77 (3H, s), 2,69 (3H, s), 2,53-2,66 (2H, m), 2,17-2,37 (2H, m), 1,81-1,98 (1H, m), 1,65-1,81 (1H, m).

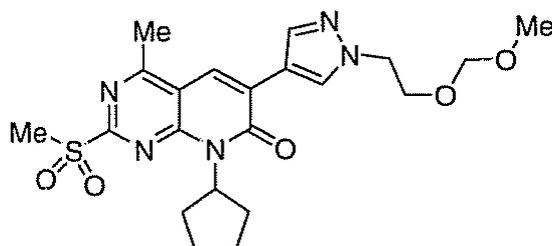
Ejemplo de referencia 31. 2-Amino-8-ciclopentil-6-(1-(2-hidroxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 106)

20 Se burbujeó amoníaco gaseoso durante 10 minutos a través de la solución de 8-ciclopentil-6-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (80 mg, 0,17 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano. Se selló el tubo de reacción y se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se recogió el precipitado mediante filtración. Se redisolvió después el sólido en 5 ml de metanol, se añadieron unas pocas gotas de HCl concentrado y se calentó la mezcla a 50 °C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente en rotavapor y se trituró el residuo con acetato de etilo/hexano, proporcionando el compuesto del título (33 mg, 54 % de rendimiento).

CLEM: 355,20 (ES⁺).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,44 (s, 1H), 8,17 (d, J= 4,29 Hz, 2H), 7,11 (s, 2H), 6,21-6,02 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,23 (t, J= 5,56 Hz, 2H), 3,81 (t, J= 5,18 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,39-2,22 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,74-1,56 (m, 2H).

30 **Ejemplo de referencia 32. 8-Ciclopentil-6-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona**

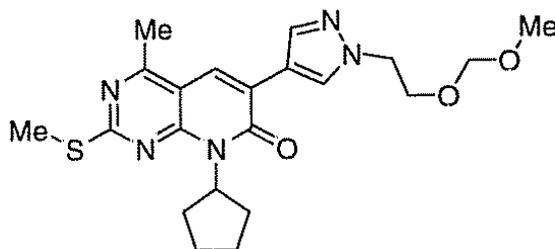


Se añadió m-CPBA (209 mg, 2,0 eq) a la solución de 8-ciclopentil-6-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (200 mg, 0,46 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente mediante rotavapor y se purificó el residuo mediante cromatografía (30 a 80 % de acetato de etilo/hexano), proporcionando el compuesto del título (166 mg, 77 % de rendimiento).

CLEM: 462,1 (ES+).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,51 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,13-6,00 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,40 (t, J= 5,31 Hz, 2H), 3,97 (t, J= 5,31 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H).

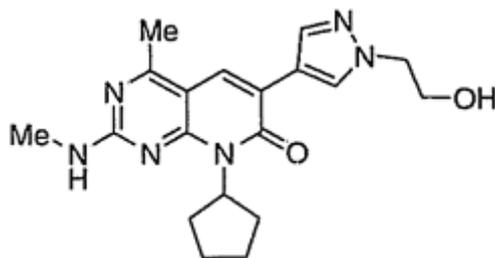
10 **Ejemplo de referencia 33. 8-Ciclopentil-6-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona**



15 Se añadió carbonato de potasio (3 M, 3,0 eq) a una solución de 6-bromo-8-ciclopentil-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (200 mg, 0,56 mmol), 1-(2-(metoximetoxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (239 mg, 1,5 eq), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,13 mg, 0,05 eq), DMF (2 ml) en un vial de microondas de 5 ml. Se desgasificó la solución con N₂ durante 10 min antes de tapar y se calentó en el reactor de microondas durante 30 min a 100 °C. Se vertió la reacción en 20 ml de salmuera y se recogió el precipitado por filtración. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (208 mg, 86 % de rendimiento). Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 EMBR: 430,0 (ES+).

Ejemplo de referencia 34: 8-Ciclopentil-6-(1-(2-(hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 105)

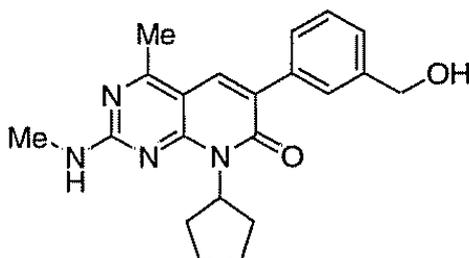


25 Se disolvió 8-ciclopentil-6-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (80 mg, 0,17 mmol) en 3 ml de metilamina en THF (1,0 M). Se calentó después la mezcla de reacción a 100 °C en microondas durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente mediante rotavapor y se redisolvió el residuo en 5 ml de metanol. Se añadieron unas pocas gotas de HCl concentrado y se calentó la mezcla a 50 °C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente mediante rotavapor y se trituró el residuo con acetato de etilo/hexano, proporcionando el compuesto del título (45 mg, 70 % de rendimiento).

30 EMBR: 369,20 (ES+).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,33 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,11-5,98 (m, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,09 (d, J= 5,05 Hz, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 35. 8-Ciclopentil-6-(3-(hidroximetil)fenil)-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 148)



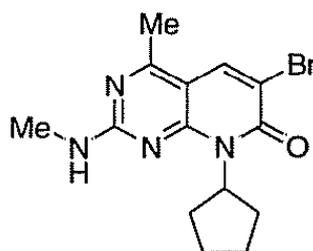
35

Se suspendieron 6-bromo-8-ciclopentil-4-metil-2-metilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (5,00 g, 14,83 mmol), ácido 3-(hidroximetil)fenilbórico (3,38 g, 22,24 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,685 g, 0,593 mmol) en tolueno (20 ml), MeOH (10 ml) y NaHCO₃ sat. (10 ml), y después se calentaron a 100 °C durante una noche. Se consideró completada la reacción por EM y TLC. Se inyectó directamente la fase orgánica en una columna, eluyendo con CH₂Cl₂ y después 4 % de MeOH en CH₂Cl₂. Se combinaron las fracciones que contenían el material deseado, como se considera por EM, y se evaporaron a vacío, proporcionando un sólido beis verdoso. Se trituró éste con MeCN y se filtró, proporcionando la recogida uno, 4,7 g. Se obtuvo una segunda recogida de 0,25 g. Se obtuvo una tercera recogida de 0,10 g. Se consideró que las tres recogidas eran de suficiente pureza basándose en las RMN, y se combinaron y lavaron de nuevo con MeCN, proporcionando un sólido (4,39 g, 81,24 %).

10 Análisis elemental: calc. para C₂₁H₂₄N₄O₂ C 69,21/69,00, H 6,64/6,65, N 15,37/15,16. EMBR (M+H)⁺: 365,1.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,73 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,53 (1H, d, J= 7,57 Hz), 7,40 (1H, t, J= 7,69 Hz), 7,34 (1H, d, J= 7,57 Hz), 6,04 (1H, m), 5,27 (1H, s), 4,74 (2H, d, J= 6,11 Hz), 3,06 (3H, d, J= 5,13 Hz), 2,56 (3H, s), 2,40 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,66 (2H, m).

Ejemplo de referencia 36. 6-Bromo-8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



15

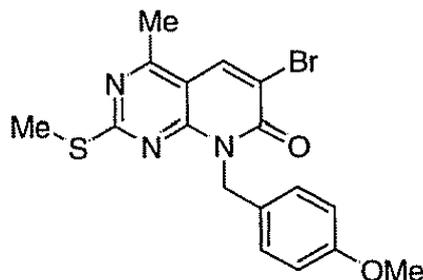
Se disolvió 6-bromo-8-ciclopentil-2-metanosulfinil-4-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (8,00 g, 22,04 mmol) en 100 ml de CH₂Cl₂, después se burbujeó NH₂Me durante 3 minutos. Se diluyó la reacción con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando un sólido blanquecino. Se diluyó el material con CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía en gel de sílice, proporcionando un sólido blanquecino (7,33 g, 98,42 %).

20

EMBR: 337,1, 339,1 (M+H)⁺.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,06 (1H, s), 6,04 (1H, s), 5,31 (1H, s a), 3,04 (3H, d, J= 4,88 Hz), 2,51 (3H, s), 2,29-2,36 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 1,80-1,89 (2H, m), 1,61-1,68 (2H, m).

Ejemplo de referencia 37. 8-(4-Metoxibencil)-6-bromo-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



25

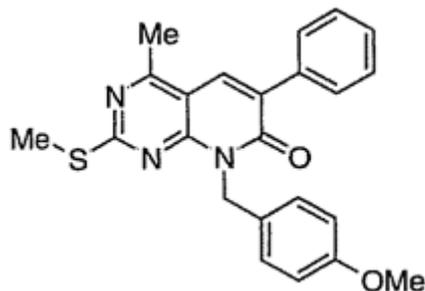
Se añadió 6-bromo-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (429 mg, 1,5 mmol) a una mezcla de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (90 mg, 1,5 eq) y DMF anhidra (5 ml), y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 50 °C. Se enfrió después un poco la solución y se añadió gota a gota cloruro de p-metoxibencilo (281 mg, 1,2 eq) en 1 ml de DMF. Se calentó a 50 °C durante 3 horas y después se agitó a TA durante una noche. Se enfrió a TA, se repartió entre agua y AcOEt, se lavó además el agua con AcOEt, se lavaron los extractos orgánicos reunidos con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La filtración y eliminación del disolvente proporcionaron material bruto que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 675 mg.

30

EMBR (APCI): 406,3/408,3 (M+H)⁺.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,19 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 6,79 (d, J= 8,72 Hz, 2H), 5,62 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

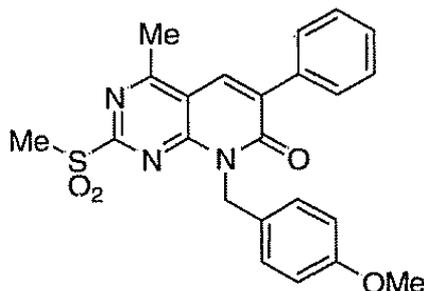
35

Ejemplo de referencia 38. 8-(4-Metoxibencil)-4-metil-2-(metiltio)-6-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

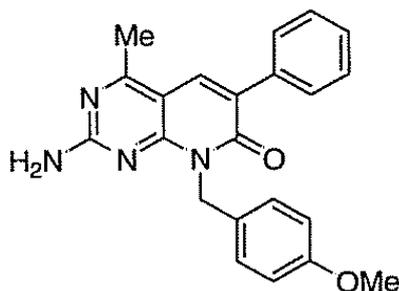
Ref. JMC 2004, 47 (16), pág. 4097.

5 Se añadieron bicarbonato de sodio saturado (5 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (29 mg, 5 % en moles) a una mezcla de bromoolefina (203 mg, 0,5 mmol) en tolueno (5 ml) y etanol (5 ml), seguido de la adición de ácido fenilbórico (73 mg, 1,2 eq). Se calentó la mezcla a 100 °C durante 3 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt y agua, se separaron las fases, se lavó la fase acuosa 2x con 10 ml de AcOEt, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Se filtró y destiló, proporcionando un sólido marrón claro (166 mg, 82 %). Se usó sin purificación.

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, J= 7,89 Hz, 2H), 7,38-7,48 (m, 5H), 7,11-7,20 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 39. 8-(4-Metoxibencil)-4-metil-2-(metilsulfonil)-6-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

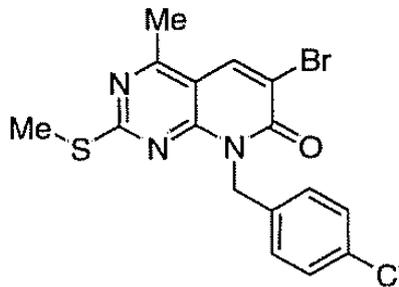
15 Se agitó una mezcla de sulfuro de metilo (150 mg, 0,372 mmol), ácido m-cloroperbenzoico (129 mg, 2 eq) en diclorometano (5 ml) a ta durante 4 horas. Se eliminó después el disolvente y se usó el material bruto (232 mg) para la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo de referencia 40. 8-(4-Metoxibencil)-2-amino-4-metil-6-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 149)

20 Se disolvió el compuesto de sulfona bruto (220 mg) en solución de amoníaco saturado/THF recién preparada y se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. Se destiló, se repartió entre AcOEt y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se lavó la porción orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se destiló. Se purificó en columna ultrarrápida Biotage usando hexano/AcOEt 1:2. Espuma amarilla, 55 mg (76 %).

EMBR (APCI): 373,4 (M+H)⁺.

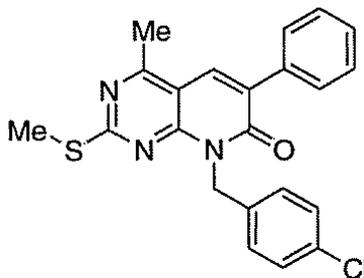
25 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, J= 7,06 Hz, 2H), 7,51 (d, J= 8,72 Hz, 2H), 7,32-7,43 (m, 3H), 6,79 (d, J= 8,72 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 41. 8-(4-Clorobencil)-6-bromo-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

5 Se añadió el compuesto de lactama (429 mg, 1,5 mmol) a ta a una solución de NaH (90 mg, 2,25 mmol, 1,5 eq) en DMF (5 ml), y se calentó a 50 °C la mezcla durante 30 minutos. Se enfrió a ta, se añadió bromuro de p-clorobencilo (370 mg, 1,8 mmol, 1,2 eq) en forma de solución en DMF (1 ml). Se calentó a 50 °C durante 3 horas. Se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo 3x. Se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se destilaron. Sólido marrón anaranjado (605 mg, 98 % (bruto)). Se usó sin purificación adicional.

EMBR (APCI): 410,3/412,3 (M+H)⁺.

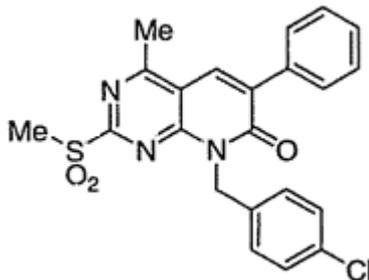
¹H-RMN (CDCl₃): 8,22 (s, 1H), 7,40 (d, J= 8,72 Hz, 2H), 7,22-7,31 (m, 2H), 5,63 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 42. 8-(4-Clorobencil)-4-metil-2-(metiltio)-6-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

10

15 Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (29 mg, 5 % en moles) y ácido fenilbórico (73, 0,6 mmol, 1,2 eq) a la solución del compuesto de bromo (205 mg, 0,5 mmol) en tolueno/EtOH (5 y 5 ml). Se calentó a 100 °C durante 2 horas y después se dejó reposar a ta durante 72 horas. Se diluyó con AcOEt y agua, se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se filtró y se destiló, proporcionando un sólido amarillo claro. 162 mg (80 %). Se usó el material bruto sin purificación adicional.

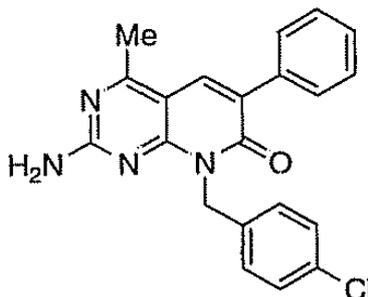
EMBR (M+H)⁺: 408,5.

Ejemplo de referencia 43. 8-(4-Clorobencil)-4-metil-2-(metilsulfonil)-6-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

20

Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (203 mg, 3 eq) en varias pequeñas porciones a la solución de sulfuro de metilo (160 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (5 ml), y se dejó agitar la reacción resultante durante una noche. Se lavó después la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración proporcionaron material en forma de sólido vídrioso blanco (185 mg), que se usó inmediatamente sin purificación. El producto es probablemente una mezcla de sulfóxido y sulfona (CLEM).

EMBR (APCI) (M+H)⁺: 440,5.

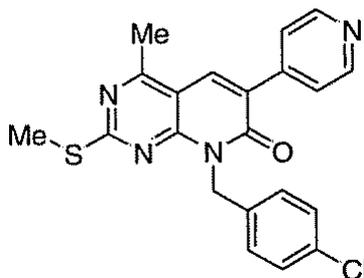
Ejemplo de referencia 44. 8-(4-Clorobencil)-2-amino-4-metil-6-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 150)

5

Se disolvió el material bruto del experimento anterior (150 mg, 0,35 mmol) en una solución de amoníaco/THF recién preparada y se calentó a reflujo. Después de 3 horas, se eliminó el disolvente a presión reducida, se aisló el producto en cartucho SCX y se purificó en columna ultrarrápida Biotage usando AcOEt/hexano 1:1. Espuma amarilla clara (90 mg, 70 %).

EMBR (APCI) 377,4 (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,33-7,46 (m, 5H), 7,22 (d, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,27 (s a, 2H, NH₂), 2,60 (s, 3H).

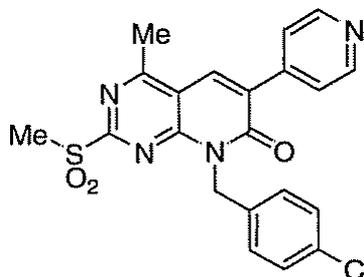
Ejemplo de referencia 45. 8-(4-Clorobencil)-4-metil-2-(metiltio)-8-(piridin-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

10

Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (21 mg, 5 % en moles) y ácido 4-piridilbórico (54 mg, 1,2 eq) a una solución del compuesto de bromo (150 mg, 0,366 mmol), preparado como se describe en el ejemplo 41, en tolueno/EtOH (2 y 2 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 horas y después se dejó reposar a ta durante 72 horas. Se diluyó con AcOEt y agua, se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se analizó el material bruto (148 mg, 96 %) mediante TLC y CLEM y se usó sin purificación adicional.

15

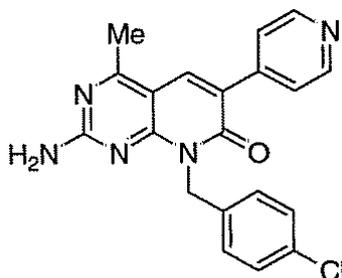
EMBR (M+H)⁺: 409,2.

Ejemplo de referencia 46. 8-(4-Clorobencil)-4-metil-2-(metilsulfonil)-6-(piridin-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

20

Se agitó a ta durante 3 horas una mezcla de material de partida (100 mg, 0,244 mmol) y m-CPBA (84 mg, 2 eq) en diclorometano. Se destiló hasta sequedad y se usó sin purificación adicional para aminólisis. Rendimiento: 110 mg, 93 %.

EMBR (APCI) (M+H)⁺: 441,2.

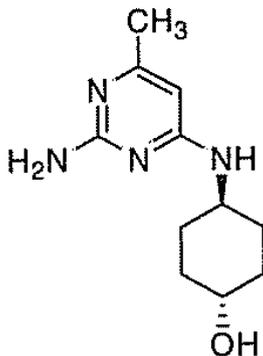
Ejemplo de referencia 47. 8-(4-Clorobencil)-2-amino-4-metil-6-(piridin-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 151)

5 Se burbujeó amoniaco durante 2 minutos en una solución del producto bruto del experimento anterior (sulfona, 80 mg, 0,181 mmol) en THF (4 ml), y se dejó reposar la solución tapada a ta durante 72 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se repartió el residuo entre AcOEt y bicarbonato de sodio acuoso saturado (para eliminar el PhCOOH del experimento anterior). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se purificó el material en columna ultrarrápida usando 100 % de AcOEt como eluyente. Se obtuvo el producto en forma de polvo amarillo, 42 mg (61 %).

EMBR (APCI) m/z 378,4 (M+H)⁺.

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8,55 (s a, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (d, J= 5,81 Hz, 2H), 7,33 (c, 4H), 5,73 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).

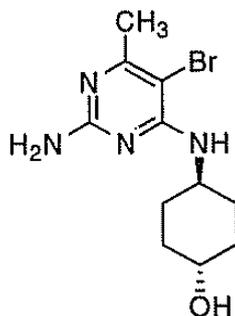
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23-1,34 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,70-2,82 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 3H), 4,61 (d, J= 4,29 Hz, 1H), 5,16-5,62 (m, 1H), 6,84 (d, J= 8,59 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,00 (dd, J= 8,72, 2,40 Hz, 1H), 8,42 (d, J= 2,53 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 48. trans-4-(2-Amino-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol

15 Se calentó a 160 °C una mezcla de 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina (1,18 g, 8,24 mmol), *trans*-4-aminociclohexanol (1,00 g, 6,60 mmol), carbonato de potasio (1,82 g, 13,2 mmol) y diisopropiletilamina (1,44 ml, 8,24 mmol) en dimetilacetamida (20,0 ml) en un tubo sellado durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se filtró y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0,5-5 %), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido espumoso (1,47 g, 99 %).

EMBR (M+H)⁺: 223.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,14-1,24 (m, 4H), 1,77-1,86 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,57-3,69 (m, 1H), 4,52 (d, J= 4,55 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 6,43 (d, J= 4,29 Hz, 1H).

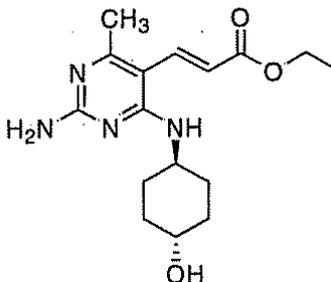
25 Ejemplo de referencia 49. Trans-4-(2-Amino-5-bromo-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol

Se añadió N-bromosuccinamida (1,08 g, 6,04 mmol) a una solución de (*trans*-4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (1,33 g, 5,98 mmol) en cloroformo (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, se concentró la solución. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0,5-5 %), proporcionando el compuesto del título (1,14 g, 63 %).

5 EMBR (M+H)⁺: 301, 303.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14-1,25 (m, 2H), 1,34-1,45 (m, 2H), 1,74-1,85 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,79-3,89 (m, 1H), 4,55 (d, J= 4,55 Hz, 1H), 5,83 (d, J= 8,34 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 50. (E)-3-(2-Amino-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexilamino)-6-metilpirimidin-5-il)acrilato de etilo



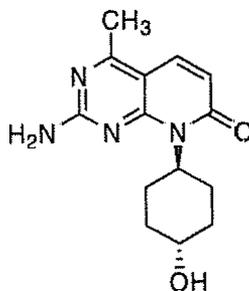
10 Se hizo el vacío en un tubo sellado que contenía *trans*-4-(2-amino-5-bromo-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (655 mg, 2,17 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (298 mg, 0,979 mmol), acrilato de etilo (355 μl, 3,26 mmol) y acetato de paladio (II) (73 mg, 0,33 mmol) en trietilamina (20 ml), y se rellenó con nitrógeno (3x). Se calentó la mezcla de reacción durante una noche a 130 °C, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0,5-5 %), proporcionando el compuesto del título (364 mg, 52 %).

15 EMBR (M+H)⁺: 321.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13-1,22 (m, 2H), 1,24 (t, J= 7,07 Hz, 3H), 1,34-1,45 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,90-4,01 (m, 1H), 4,15 (c, J= 7,07 Hz, 2H), 4,52 (d, J= 4,55 Hz, 1H), 5,95 (d, J= 15,92 Hz, 1H), 6,27 (d, J= 8,08 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 7,58 (d, J= 15,92 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 51. 2-Amino-8-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2, 3-*d*]pirimidin-7(8H)ona (compuesto 153)

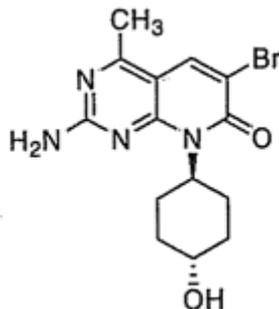
20



25 Se añadió 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (544 μl, 3,64 mmol) a una solución de (E)-3-(2-amino-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexilamino)-6-metilpirimidin-5-il)acrilato de etilo (233 mg, 0,727 mmol) en dimetilacetamida, seguido de terc-butóxido de potasio (1 M en THF, 364 μl, 364 mmol). Se calentó a 150 °C la solución resultante durante una noche, después se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0,5-5 %). Se trituró después el producto con cloroformo/hexano 1:1, proporcionando el compuesto del título (119 mg, 60 %).

EMBR (M+H)⁺: 275.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18-1,30 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,46-3,57 (m, 1H), 4,59 (d, J= 4,29 Hz, 1H), 5,08-5,61 (m, 1H), 6,13 (d, J= 9,60 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,81 (d, J= 9,35 Hz, 1H).

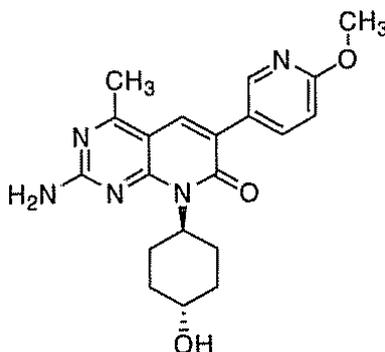
Ejemplo de referencia 52. 2-Amino-6-bromo-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

5 Se añadió N-bromosuccinimida (75 mg, 0,42 mmol) a una solución de 2-amino-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (115 mg, 0,419 mmol) en dimetilformamida (2,0 ml). Después de agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente, se concentró la solución. Se suspendió el residuo en metanol, se filtraron los sólidos, se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0,5-3 %). Se combinaron los sólidos, proporcionando el compuesto del título (120 mg, 81 %).

EMBR (M+H)⁺: 353/355.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21-1,32 (m, 2H), 1,43-1,53 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,59-2,71 (m, 2H), 3,46-3,57 (m, 1H), 4,62 (d, J= 3,03 Hz, 1H), 5,08-5,76 (m, 1H), 7,26 (s, 2H), 8,34 (s, 1H).

10 **Ejemplo de referencia 53. 2-Amino-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 152)**

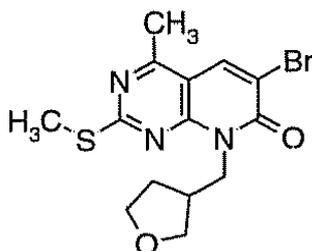


15 Se hizo el vacío en un matraz que contenía 2-amino-6-bromo-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (105 mg, 0,297 mmol), carbonato de potasio (123 mg, 0,892 mmol) y ácido 2-metoxi-5-piridinbórico (52 mg, 0,34 mmol) y se rellenó con nitrógeno (2x). Se burbujeó una solución de dimetilformamida:agua 5:1 (1,8 ml) con argón durante 15 min, después se añadió al matraz seguido de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, 0,015 mmol). Se ajustó al matraz un dedo frío, se hizo el vacío y se rellenó con nitrógeno (2x), después se calentó a 100 °C durante 4 h. Se enfrió la mezcla durante una noche, se diluyó con metanol y cloroformo y después se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio para separar el paladio por filtración. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/amoniaco 7 N en metanol (0,5-6 %), proporcionando el compuesto del título (80,71 %).

EMBR (M+H)⁺: 382.

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23-1,34 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,70-2,82 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 3H), 4,61 (d, J= 4,29 Hz, 1H), 5,16-5,62 (m, 1H), 6,84 (d, J= 8,59 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,00 (dd, J= 8,72, 2,40 Hz, 1H), 8,42 (d, J= 2,53 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 54. 6-Bromo-4-metil-2-(metiltio)-8-((tetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

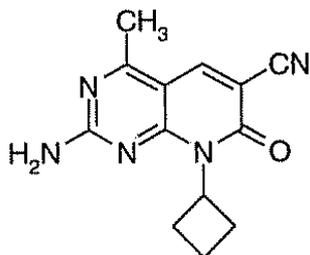


Se añadió CsCO₃ (1,13 g, 3,46 mmol) a una mezcla de 6-bromo-4-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (900 mg, 3,15 mmol) y 3-(bromometil)tetrahidrofurano (571 mg, 3,46 mmol) en DMF. Después de agitar a 70 °C durante 7 h, se inactivó la mezcla con agua, se extrajo con terc-butiletiléter (4 veces) y se concentró. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía ultrarrápida usando 0-2 % de MeOH/CHCl₃, proporcionando el compuesto del título (715 mg, 61 %).

5 EMBR: 370, 372 (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,25 (1H, s), 4,56 (2H, m), 3,96 (1H, dt, J= 8,15, 5,68 Hz), 3,72-3,83 (2H, m), 3,66 (1H, dd, J= 8,59, 5,81 Hz), 2,81-2,95 (1H, m), 2,68 (3H, s), 2,62 (3H, s), 1,91-2,04 (1H, m), 1,71-1,85 (1H, m).

Ejemplo 55. 2-Amino-8-ciclobutil-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (compuesto 269)

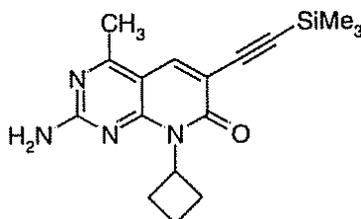


10 Se añadió CuCN (480 mg, 5,36 mmol) a una solución de 2-amino-6-bromo-8-ciclobutil-4-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (371 mg, 1,20 mmol) en NMP (4 ml). Se selló la mezcla y se calentó a 220 °C durante 30 min usando irradiación de microondas. Se vertió la mezcla en salmuera y se filtró, proporcionando un sólido. Se extrajo la fase acuosa con terc-butilmetiléter (3 veces), se secó y se evaporó. Se purificó el sólido combinado por cromatografía ultrarrápida usando 0 a 3 % de MeOH/CHCl₃, proporcionando el compuesto del título (240 mg, 78 %).

15 EMBR: 256 (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8,66 (1H, s), 7,77 (2H, d, J= 21,47 Hz), 5,68-5,85 (1H, m), 2,90-3,11 (2H, m), 2,12-2,28 (2H, m), 1,85-2,02 (1H, m), 1,62-1,80 (1H, m).

Ejemplo de referencia 56. 2-Amino-8-ciclobutil-4-metil-6-(2-(trimetilsilil)etnil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

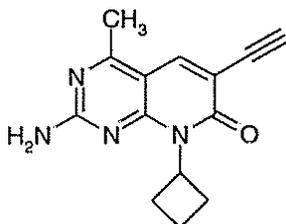


20 Se cargó un matraz con Pd(PPh₃)₂Cl₂ (84,2 mg, 0,120 mmol) y yoduro de cobre (34,3 mg, 0,180 mmol). Se añadió a ésto 1,4-dioxano (12 ml) y diisopropiletilamina (0,84 ml, 4,8 mmol) mediante jeringuilla. Se introdujo 2-amino-6-bromo-8-ciclobutil-4-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (371 mg, 1,20 mmol), y se purgó cuidadosamente la solución amarilla resultante con nitrógeno durante 10 min. Se añadió después TMS-acetileno (0,50 ml, 3,6 mmol) mediante jeringuilla, y se agitó la solución negra resultante a 70 °C durante 1 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el sólido bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con CHCl₃, después 3 % de MeOH en CHCl₃, proporcionando el producto del título (322 mg).

25 EMBR: 327 (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8,06 (1H, s), 7,39 (2H, s), 5,74-5,97 (1H, m), 2,92-3,13 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,09-2,23 (2H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 1,63-1,81 (1H, m), 0,22 (9H, s).

30 **Ejemplo de referencia 57. 2-Amino-8-ciclobutil-6-etnil-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 270)**

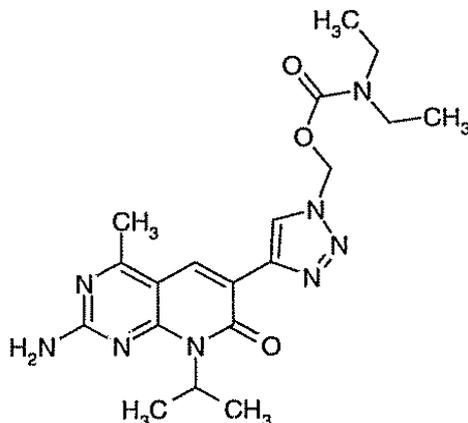


Se añadió K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) a una solución agitada de 2-amino-8-ciclobutil-4-metil-6-(2-(trimetilsilil)etnil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (105 mg, 0,322 mmol) en MeOH (7 ml), y se agitó la mezcla durante 5 h. La CLEM indicó conversión completa. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, usando CHCl₃, proporcionando el compuesto del título (81 mg, 99 %).

35 EMBR: 255 (M+H)⁺.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 7,95 (1H, s), 5,78-5,98 (1H, m), 5,25 (2H, s), 3,31 (1H, s), 3,04-3,25 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,23-2,40 (2H, m), 1,96-2,13 (1H, m), 1,73-1,91 (1H, m).

Ejemplo de referencia 58. Dietilcarbamato de (4-(2-amino-8-isopropil-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (compuesto 263)



5

Se suspendieron 2-amino-6-etinil-8-isopropil-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (75 mg, 0,31 mmol) y dietilcarbamato de azidometilo (80 mg, 0,46 mmol) en $\text{tert-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4 ml). Se añadió a esto solución saturada de sulfato de cobre (0,05 ml) y se continuó la agitación durante 24 h. Se concentró la mezcla y se diluyó con 5 ml de agua. Se separó la mezcla, se lavó la fase orgánica con agua y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice, usando 0-5 % de $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$, proporcionó el compuesto del título (88 mg, 69 %).

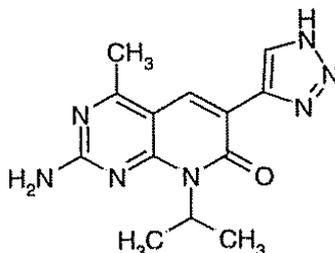
10

EMBR: 415 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8,67 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,28 (2H, s a), 6,34 (2H, s), 5,88 (1H, s a), 3,10-3,29 (4H, m), 2,60 (3H, s), 1,55 (6H, d, J = 6,82 Hz), 1,05 (3H, t, J = 6,95 Hz), 0,99 (3H, t, J = 6,95 Hz).

15

Ejemplo de referencia 59. 2-Amino-isopropil-4-metil-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 264)



20

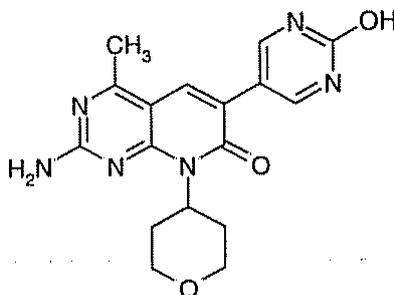
Se añadió NaOH acuoso (1,0 M, 0,20 ml, 0,20 mmol) a una solución de dietilcarbamato de (4-(2-amino-8-isopropil-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (38 mg, 0,092 mmol) en MeOH (0,5 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 85 °C durante 2 días. Hay aproximadamente un 90 % de conversión según la CLEM. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (0-5 %), proporcionando el compuesto del título (8 mg, 30 %).

EMBR: 286 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8,50 (1H, s a), 8,38 (1H, s a), 7,27 (2H, s a), 5,77-6,03 (1H, m), 2,59 (3H, s), 1,55 (6H, d, J = 6,82 Hz).

25

Ejemplo 60. 2-Amino-6-(2-hidroxipirimidin-5-il)-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 267)

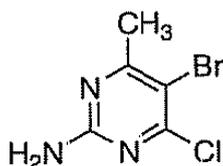


Se calentó a 82 °C durante 1 h una mezcla de 2-amino-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (42,2 mg, 0,115 mmol), TMS1 (0,10 ml, 0,70 mmol) y acetonitrilo seco (2,3 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se trató la mezcla con una solución de NH₄OH al 20 % y se concentró. Se purificó la mezcla por el grupo analítico (HPLC), proporcionando el compuesto del título (12 mg, 30 %).

5 EMBR: 355 (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8,63 (2H, s a), 8,10 (1H, s), 7,23 (2H, s a), 5,54-5,84 (1H, m), 3,99 (2H, dd, J= 11,12, 3,79 Hz), 3,36-3,53 (3H, m), 2,83-3,06 (2H, m), 2,56 (3H, s), 1,46 (2H, d, J= 9,85 Hz).

Ejemplo de referencia 61. 5-Bromo-4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina

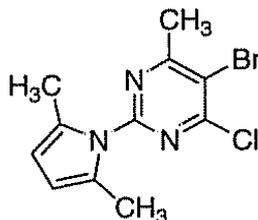


10 Se añadió bromo (1,88 ml, 36,6 mmol) a una mezcla de 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina (5,00 g, 34,8 mmol) en diclorometano (240 ml). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano (1,3 l) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando 5-bromo-4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina (7,5 g, 97 %).

CLEM (M+H): 223.

15 ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,54 (s, 3H), 5,10 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 62. 5-Bromo-4-cloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidina



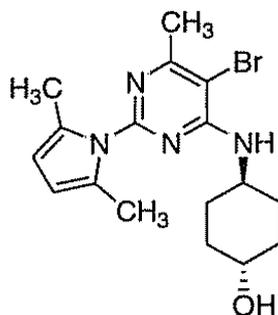
20 Se ajustaron un aparato de Dean-Stark y un condensador a un matraz que contenía una mezcla de 5-bromo-4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina (34,8 mmol), 2,5-hexanodiona (6,15 ml, 52,2 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (330 mg, 1,74 mmol) en tolueno (100 ml), y se calentó a reflujo la mezcla. Después de calentar a reflujo durante una noche, se enfrió la solución a temperatura ambiente y se concentró. Se suspendió el residuo en hexanos, se filtró y se concentró el filtrado. Se purificó el precipitado por cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos/cloroformo (0-50 %), proporcionando 5-bromo-4-cloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidina (1,60 g, 15 %). Se purificó el filtrado concentrado por cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos/cloroformo (10-40 %), proporcionando 5-bromo-4-cloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidina (5,22 g, 50 %).

25

EMBR (M+H)⁺: 302.

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,39 (s, 6H), 2,72 (s, 3H), 5,90 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 63. trans-4-(5-Bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol



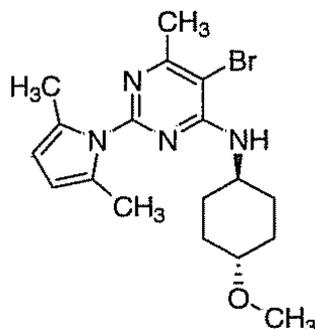
30 Se calentó a 160 °C en un tubo sellado durante una noche una mezcla de 5-bromo-4-cloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidina (1,50 g, 4,99 mmol), clorhidrato de trans-4-aminociclohexanol (1,17 g, 6,24 mmol) y diisopropiletamina (2,61 ml, 15,0 mmol) en dimetilacetamida (25,0 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con metil-terc-butiléter (400 ml), se lavó con cloruro de amonio saturado (2x) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se extrajeron las fases acuosas combinadas con diclorometano (3 x 150 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/metanol (0,5-3 %), proporcionando trans-4-(5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (1,76 g, 93 %).

35

CLEM, EMBR (M+H)⁺: 379/381.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15-1,26 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,57 (d, J= 4,29 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 6,82 (d, J= 8,34 Hz, 1H).

5 **Ejemplo de referencia 64. 5-Bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N-(trans-4-metoxiciclohexil)-6-metilpirimidin-4-amina**

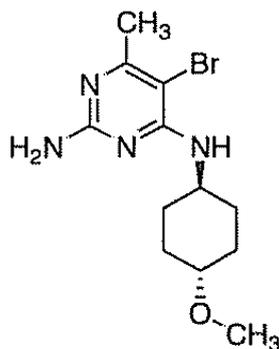


10 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 459 mg, 11,5 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de *trans*-4-(5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (1,45 g, 3,82 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). Después de 40 minutos, se añadió yoduro de metilo (262 µl, 4,21 mmol) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas. Se eliminó el baño de hielo y se siguió agitando durante 3 horas, después se inactivó con metanol y se concentró. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio saturado (2x), salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos/metil-terc-butiléter (5-25 %), proporcionando 5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-metilpirimidin-4-amina (1,10 g, 73 %).

EMBR (M+H)⁺: 293/295.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11-1,22 (m, 2H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 1,97-2,07 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,04-3,14 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 6,87 (d, J= 8,34 Hz, 1H).

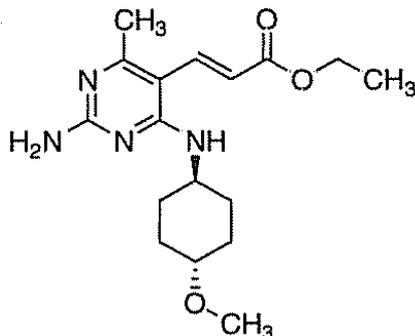
Ejemplo de referencia 65. 5-Bromo-N4-(trans-4-metoxiciclohexil)-6-metilpirimidin-2,4-diamina



20 Se calentó a reflujo durante 7 horas una solución de 5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-metilpirimidin-4-amina (1,07 g, 2,72 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (945 mg, 13,6 mmol) en etanol:agua 10:1 (27,5 ml), después a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron otros 0,5 eq de clorhidrato de hidroxilamina y se calentó a reflujo la solución durante otras 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/metanol (0,5-3 %), proporcionando 5-bromo-N4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-metilpirimidin-2,4-diamina (767 mg, 89 %).

EMBR (M+H)⁺: 315/317.

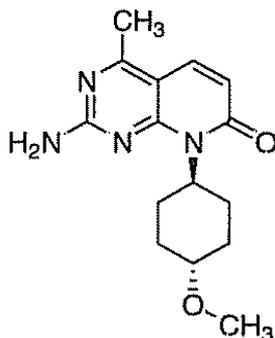
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09-1,20 (m, 2H), 1,35-1,46 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,03-3,14 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,82-3,92 (m, 1H), 5,91 (d, J= 8,34 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 66. (E)-3-(2-Amino-4-(*trans*-4-metoxiciclohexilamino)-6-metilpirimidin-5-il)acrilato de etilo

Se burbujeó argón durante ~10 minutos a una solución de 5-bromo-N4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-metilpirimidin-2,4-diamina (811 mg, 2,57 mmol) y acrilato de etilo (559 μ l, 5,15 mmol) en trietilamina (25 ml) en un tubo sellado. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (297 mg, 0,257 mmol), se selló el vial y se calentó la reacción a 130 °C durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (450 ml), se lavó con agua, ácido clorhídrico 0,1 N, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/metanol (0-10 %), proporcionando (E)-3-(2-amino-4-(*trans*-4-metoxiciclohexilamino)-6-metilpirimidin-5-il)acrilato de etilo (674 mg, 78 %).

EMBR (M+H)⁺: 335.

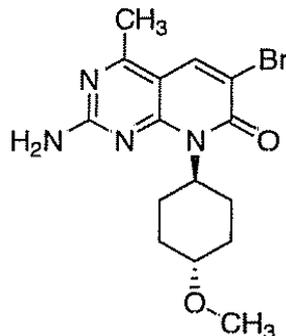
- 10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09-1,20 (m, 2H), 1,24 (t, J= 7,07 Hz, 3H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,03-3,12 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,92-4,03 (m, 1H), 4,15 (c, J= 7,07 Hz, 2H), 5,96 (d, J= 15,92 Hz, 1H), 6,31 (d, J= 8,08 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 7,59 (d, J= 15,92 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 67. 2-Amino-8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

- 15 Se calentó en microondas durante 30 minutos a 100 °C una solución de (E)-3-(2-amino-4-(*trans*-4-metoxiciclohexilamino)-metilpirimidin-5-il)acrilato de etilo (674 mg, 2,02 mmol), tiofenol (621 μ l, 6,05 mmol), 1,5-diazabicyclo-5,4,0)undec-5-eno (1,81 ml, 12,1 mmol) y trietilamina (1,69 ml, 12,1 mmol) en N',N'-dimetilformamida (15 ml), y después en baño de aceite a 100 °C durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con metil-terc-butiléter y se lavó con carbonato de sodio saturado, salmuera, ácido clorhídrico 0,1 N, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se extrajo la fase acuosa combinada con diclorometano (2x). Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/metanol (0-5 %), proporcionando 2-amino-8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (482 mg, 83 %).

EMBR (M+H)⁺: 289.

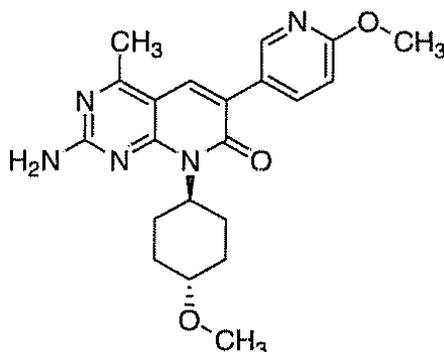
- 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14-1,25 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 2,05-2,14 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,66-2,77 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,29-3,33 (m, 1H), 4,97-5,61 (m, 1H), 6,14 (d, J= 9,35 Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,82 (d, J= 9,35 Hz, 1H).

Ejemplo 68. 2-Amino-6-bromo-8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

Se añadió N-bromosuccinimida (300 mg, 1,69 mmol) a una solución de 2-amino-8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (482 mg, 0,167 mmol) en dimetilformamida (15 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó la solución con metil-*tert*-butiléter y se lavó con carbonato de sodio al 50 % (2x) y salmuera. Se extrajeron las fases acuosas combinadas con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se trituraron los sólidos con dietiléter, proporcionando 2-amino-6-bromo-8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (594 mg, 97 %).

EMBR (M+H)⁺: 367/369.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15-1,26 (m, 2H), 1,49-1,59 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,61-2,73 (m, 2H), 3,17-3,26 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 5,15-5,67 (m, 1H), 7,26 (s, 2H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 69. 2-Amino-8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 179)

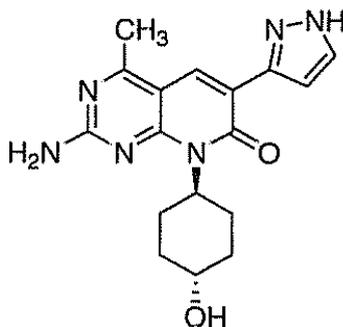
Se añadió PdCl₂(dppf)/CH₂Cl₂ 1:1 en peso a un vial que contenía 2-amino-6-bromo-8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (75 mg, 0,20 mmol), ácido 2-metoxi-5-piridinbórico (37,5 mg, 0,245 mmol) y carbonato de cesio, seguido de dimetoxietano/agua 5:1 (3 ml, desgasificado burbujeando con argón). Se tapó el vial y se calentó en microondas durante 30 min a 100 °C. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/metanol (0-5 %). Se concentraron las fracciones que contenían el producto deseado y se trituraron los sólidos con metil-*tert*-butiléter, proporcionando 2-amino-8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (33 mg, 40 %).

EMBR (M+H)⁺: 396.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16-1,28 (m, 2H), 1,52-1,62 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,72-2,83 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,30-3,33 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,30-5,63 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,53 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 70. 1H-Pirazol-5-trifluorborato de potasio

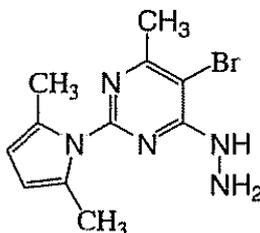
Se agitó una mezcla de ácido 1H-pirazol-5-bórico (150 mg, 1,34 mmol) y fluorhidrato de potasio (262 mg, 3,35 mmol) en metanol/agua 1:3 (2 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se transfirió la mezcla a un vial, se selló el vial y se calentó la mezcla a 100 °C en un baño de aceite durante 2 horas, dando como resultado una solución. Se enfrió la solución y se concentró. Se suspendieron los sólidos en acetona caliente, se filtraron y se concentró el filtrado, proporcionando 1H-pirazol-5-trifluorborato de potasio (234 mg, 100 %).

Ejemplo de referencia 71. 2-Amino-8-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-4-metil-6-(1H-pirazol-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Compuesto 186)

5 Se burbujeó con argón una mezcla de 2-amino-8-bromo-8-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (100 mg, 0,283 mmol), 1H-pirazol-5-trifluoroborato de potasio (98,5 mg, 0,566 mmol) y trietilamina (197 μ l, 1,42 mmol) en etanol (3,0 ml). Se añadió PdCl₂(dppf)/CH₂Cl₂ 1:1 en peso, se selló el vial y se burbujeó la mezcla con argón de nuevo, después se calentó en microondas durante 30 minutos a 100 °C y después 60 minutos a 150 °C. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:cloroformo 1:1/amoniaco 7 N en metanol (0,5-7 %). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron, y se recrystalizaron los sólidos con metanol/cloroformo, proporcionando 2-amino-8-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-4-metil-6-(1H-pirazol-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (32 mg, 33 %).

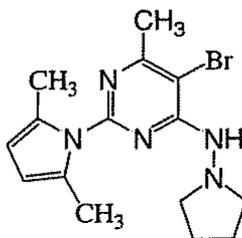
EMBR (M+H)⁺: 341.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24-1,35 (m, 2H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,73-2,84 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 1H), 4,62 (d, J= 4,04 Hz, 1H), 5,12-5,74 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 12,97 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 72. 1-(5-Bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)hidrazina

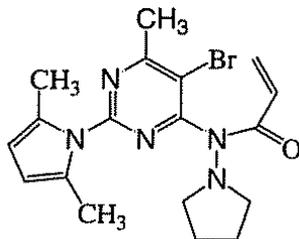
20 Se añadieron a un vial de microondas 5-bromo-4-cloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidina (4,95 g, 16,5 mmol) e hidrazina (0,57 ml, 18,1 mmol), base de Hünig 95,74 ml, 32,9 mmol) y dimetilacetamida (24 ml) a TA. Después de calentar en microondas durante 30 min a 100 °C, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida hasta sequedad, y se trituró el residuo con acetato de etilo:metanol 1:1, obteniéndose el producto deseado en forma de un sólido blanco de 2820 mg de peso. Se purificaron las aguas madre por cromatografía en columna eluida con 30 % de AcOEt:hexanos, proporcionando un lote adicional del producto deseado. Se combinaron ambos lotes, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco de 3.620 mg de peso, 74 %.

25 ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,30 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 5,79 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 73. 5-Bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metil-N-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina

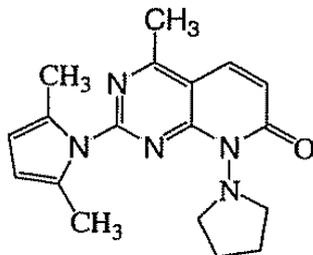
30 Se añadieron a un matraz 1-(5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)hidrazina (100 mg, 0,34 mmol), 1,4-dibromobutano (0,04 ml, 0,37 mmol), base de Hünig (0,18 ml, 1,01 mmol) y DMAC (1,0 ml) a TA. Después de calentar a 60 °C durante una noche, se enfrió la mezcla de reacción a TA, y se diluyó con AcOEt (2 ml), se filtró el sólido blanco y se concentraron las aguas madre a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna eluida con 30 % de AcOEt:hexano, proporcionando el compuesto del título de 76 mg de peso, 64 %.

¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,78 (ddd, J= 6,95, 3,41, 3,28 Hz, 4H), 2,15 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,85-2,92 (m, 4H), 5,67 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 74. N-(5-Bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-N-(pirrolidin-1-il)acrilamida

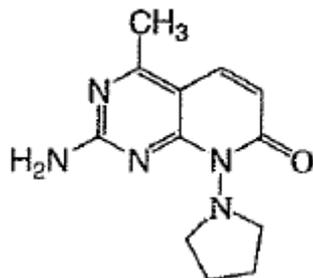
5 Se añadió lentamente una solución de cloruro de acrililo (0,80 ml, 9,86 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) gota a gota a TA a una solución de reacción de 5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metil-N-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina (3,14 g, 8,97 mmol) en cloruro de metileno anhidro (120 ml) y base de Hünig (4,68 ml). Después de agitar a TA durante 60 min, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por columna de 120 g eluida con 40 % de acetato de etilo/hexano, proporcionando el producto del título de 3,5 g de peso como un sólido blanco al 97 %.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,72-1,77 (m, 4H), 2,28 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 3,17-3,20 (m, 4H), 5,79 (d, J= 11,12 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 6,30 (dd, J= 17,18, 2,02 Hz, 1H), 6,75 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 75. 2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metil-8-(pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

15 Se añadieron a un vial de microondas N-(5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-N-(pirrolidin-1-il)acrilamida (2,0 g, 4,95 mmol), carbonato de plata (2,73 g, 9,89 mmol) y THF anhidro (100 ml). Se burbujeó en la suspensión de reacción nitrógeno durante 2 min, y después se añadió tetraquis-terc-(trifenilfosfina)paladio (286 mg, 0,25 mmol). Después de agitar en baño de aceite a 70 °C durante 3 h, se enfrió la mezcla a TA y se diluyó con 20 ml de salmuera. Después de agitar a TA durante 5 min, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite. Se lavó la torta con acetato de etilo. Se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó con carbonato de potasio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna eluida con 40 % de AcOEt:hexano, proporcionando el compuesto del título de 480 mg de peso al 30 %.

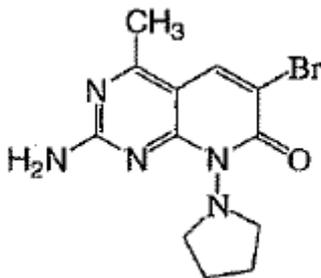
20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,01-2,13 (m, 4H), 2,39 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 4H), 5,86 (s, 2H), 6,72 (d, J= 9,85 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 9,60 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 76. 2-Amino-4-metil-8-pirrolidin-1-ilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

25 A un vial de microondas se añadió 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metil-8-(pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (530 mg, 1,64 mmol), clorhidrato de hidroxamina (1,14 g, 16,4 mmol), etanol (20 ml) y agua (292 ml). El vial se tapó y se mantuvo a reflujo a 100 °C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluida con NH_3 7 N al 10 % en MeOH: CHCl_3 proporcionando el producto deseado con 296 mg de peso 74 %.

30 EMBR: (M + H)⁺ 246,1

$^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ ppm 1,90 - 2,00 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 3,16 - 3,24 (m, 4 H), 6,20 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,21 (s a, 2 H), 7,84 (d, J = 9,60 Hz, 1 H).

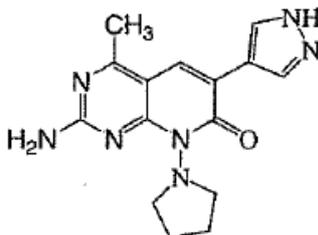
Ejemplo de referencia 77. 2-Amino-6-bromo-4-metil-8-(pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

5 A una suspensión de 2-amino-4-metil-8-pirrolidin-1-ilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (22,0 mg, 0,09 mmol) en DMF anhidra (1,0 ml) y CCl₄ (1,0 ml) se añadieron dos gotas de bromo mediante jeringa a T. A.. Después de agitar a T. A. durante 3 minutos a la mezcla de reacción se le añadió TEA (0,08 ml). Después de agitar durante 1,5 horas a T. A., la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluida con NH₃ 7 N al 10 % en MeOH:CHCl₃ proporcionando el compuesto del título (13,0 mg 45 %) producto pesado (25 mg 45 %).

CLEM: (APCI)⁺ 324,0

¹H RMN (MeOD, 400 MHz) δ ppm 2,02 - 2,14 (m, 4 H), 2,57 (s, 3 H), 3,32 - 3,38 (m, 4 H), 8,36 (s, 1 H).

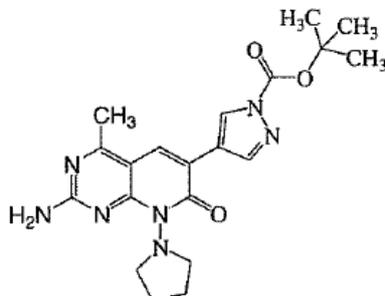
10 **Ejemplo de referencia 78. 2-Amino-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-8-(pirrolidin-1- il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 193)**



15 A un matraz se añadió 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(pirrolidin-1- il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (21,0 mg, 0,06 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (20,9 mg, 0,07 mmol), carbonato de potasio (25,6 mg, 0,19 mmol) en DMAC (1,20 ml): H₂O (0,1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó alternando N₂ y vacío. A la mezcla de reacción se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (4,3 mg). Después de calentar en un microondas durante 60 min a 100 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en fase inversa eluida con acetonitrilo : ácido acético al 0,1 % en agua proporcionando el compuesto del título de peso 2,5 mg.

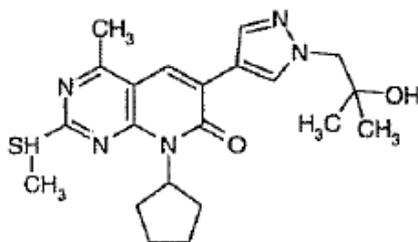
20 ¹H RMN (MeOD, 400 MHz) 2,07 - 2,18 (m, 4 H), 2,66 (s, 3 H), 3,35 - 3,46 (m, 4 H), 8,18 (s, 1 H), 8,28 (s a, 2H).

Ejemplo de referencia 79. 4-(2-Amino-4-metil-7-oxo-8-(pirrolidin-1-il)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 192)



Este compuesto del título se obtuvo a partir de la reacción que produjo el ejemplo 78, pesado 3,1 mg.

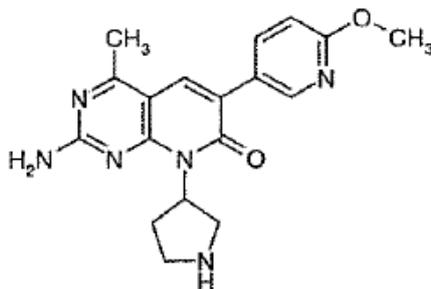
25 ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 1,58 (s, 9H), 2,00 - 2,05 (m, 4 H), 2,57 (s, 3 H), 3,27 - 3,34 (m, 4 H), 8,07 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 80. 8-Ciclopentil-6-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-4- metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

5 A la solución de 8-Ciclopentil-4-metil-2-metilsulfanil-6-(1H-pirazol-4-il)- 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (100 mg, 0,29 mmol) en 5 ml de DMSO se añadieron 2,2-dimetil-oxirano (0,03 ml, 1,20 eq.), y carbonato de potasio (40,5 mg, 1,00 eq.) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, no hubo reacción. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 30 minutos. Se formó algo de producto, se continuó el calentamiento durante 1 hora. Se fue el material de partida. La mezcla de reacción se repartió entre AE / salmuera. La fase de AE se secó y se concentró. Se purificó adicionalmente mediante cromatografía (10 % de MeOH / DCM). Se obtuvieron 15 mg de producto con un rendimiento del 12 %.

CLEM: 414,20 (ES +)

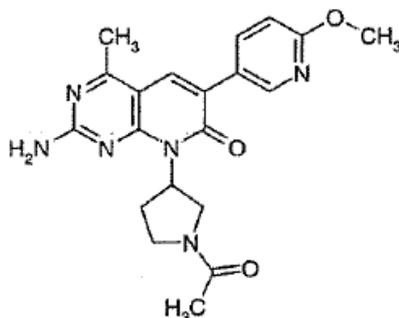
10 ¹H RMN (Cloroformo-d, 400 MHz) δ ppm 8,19 (s, 1 H), 7,77 (2 H, d, J = 20,72 Hz), 7,48 (1 H, t), 5,78 - 5,96 (1 H, m), 3,92 (2 H, s), 2,54 (3 H, s), 2,43 (3 H, d, J = 1,26 Hz), 2,21 (2 H, s), 1,91 (2 H, s), 1,70 (2 H, s), 1,52 (2 H, s), 1,01 (6 H, s)

Ejemplo de referencia 81. 2-Amino-6-(8-metoxipiridin-3-il)-4-metil-8-pirrolidin-3-H-8H- pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 247)

15 El TFA (0,56 ml, 10 eq.) se añadió en la solución de éster terc-butílico del ácido 3-[2-Amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxo-7H-pirido[2,3- d]pirimidin-8-il]-pirrolidina-1-carboxílico (328 mg, 0,725 mmol) en 2 ml de diclorometano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Se completó la reacción y se retiró el disolvente. El residuo se repartió en AE / bicarbonato sódico saturado. La fase de AE se secó y se concentró obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido (237 mg, 92,8 % de rendimiento)

CLEM: 353,20 (ES +)

20 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm 8,46 (1 H, d, J = 2,53 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,02 (1 H, dd, J = 8,72, 2,40 Hz), 7,39 (2 H, s a), 6,87 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 6,23 - 6,43 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,63 - 3,77 (2 H, m), 3,36 - 3,45 (2 H, m), 3,14 - 3,26 (1 H, m), 2,58 (3 H, s), 2,24 - 2,37 (2 H, m)

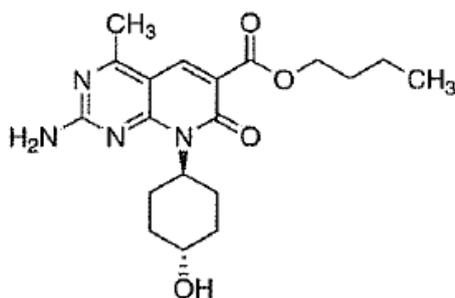
Ejemplo de referencia 82. 8-(1-Acetil-pirrolidin-3-il)-2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4- metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 248)

A la solución de 2-Amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-8-pirrolidin-3-il)- 8H-pirido[2,3-d]pirimidina-7-ona (100 mg, 0,284 mmol) en 5 ml de DMF se añadieron ácido acético (17 mg, 1,0 eq.), HATU (108 mg, 1,0 eq.), y TEA (0,04 ml, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se repartió en AE / salmuera. La fase de EA se lavó con bicarbonato sódico y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía (10 % de MeOH / DCM y 0,5 % de TEA) proporcionando el compuesto del título (37 mg, 31 % de rendimiento).

CLEM: 395,20 (ES +)

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8,44 (1 H, s), 7,94 - 8,12 (2 H, m), 7,23 (2 H, s a), 6,85 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 6,07 - 6,41 (1 H, m), 3,83 - 4,08 (4 H, m), 3,47 - 3,81 (3 H, m), 2,62 - 2,82 (4 H, m), 2,53 - 2,62 (3 H, m), 2,02 - 2,23 (1 H, m).

5 **Ejemplo 83. 2-amino-8-(trans-4-hidroxiclohexil)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de butilo**

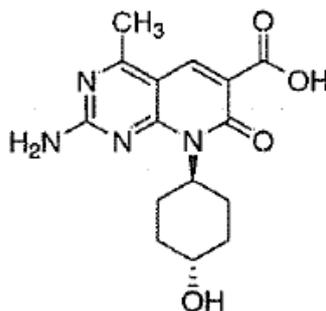


10 Se cargó un vial de microondas con Mo(CO)₆ (264 mg, 1,0 mmol), paladacilo de Herrmann (23 mg, 0,025 mmol), [(t-Bu)₃PH]BF₄ (15 mg, 0,050 mmol), 2-amino-6-bromo-8-(trans-4-hidroxiclohexil)-4-metilpirido[2,3- d]pirimidina-7(8H)-ona (353 mg, 1,0 mmol), DMF (5 ml) y butanol (5 ml). Se añadió DBU (412 ml, 3,0 mmol), seguido de un rápido sellado del vial bajo aire. Después el vial se calentó hasta 120 °C mediante irradiación de microondas durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se suspendió con agua y se filtró. El precipitado se lavó con éter y se secó produciendo 253 mg de 2-amino-8-(trans-4-hidroxiclohexil)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3- d]pirimidina-6-carboxilato de butilo.

EMBR (M + H)⁺: 375

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 0,93 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,24 - 1,33 (m, 2 H), 1,37 - 1,49 (m, 4 H), 1,58 - 1,69 (m, 3 H), 1,92 (dd, J = 10,74, 3,41 Hz, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 3,47 (s, 1 H), 3,54 (s, 1 H), 4,18 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 4,61 (d, J = 4,55 Hz, 1 H), 7,51 (s, 2 H), 8,31 (s, 1 H)

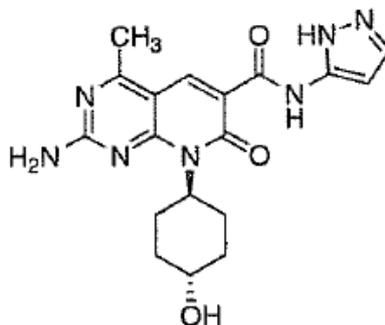
Ejemplo 84. Ácido 2-amino-8-(trans-4-hidroxiclohexil)-4-metil-7-oxo- 7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



20 Una solución 1 M de LiOH en H₂O (0,81 ml, 0,81 mmol) se añadió a una suspensión de 2-amino-8-(trans-4-hidroxiclohexil)-4-metil-7-oxo-7,8- dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de butilo (0,25 g, 0,68 mmol) en THF (7 ml) y MeOH (2 ml). Después de 2,5 horas, se añadieron DCM, EtOH, agua, salmuera, celite y 0,7 ml de HCl 1 M. Se filtró la mezcla. Se separó la fase orgánica y se concentró mediante evaporación rotatoria produciendo 0,25 g de ácido 2-amino-8-(trans-4-hidroxiclohexil)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3- d]pirimidina-6-carboxílico.

25 EMBR (M + H)⁺: 319

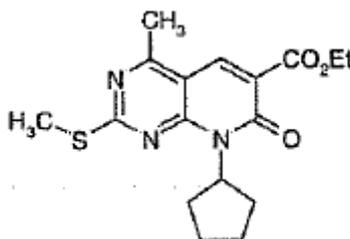
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 1,15 - 1,36 (m, 3 H), 1,57 (d, J = 11,12 Hz, 2 H), 1,56 (s a, 1 H), 1,94 (t, J = 9,73 Hz, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,67 (s a, 1 H), 3,55 (s a, 1 H), 4,69 (s a, 1 H), 7,92 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 14,14 (s a, 1 H)

Ejemplo de referencia 85. 2-amino-8-(trans-4-hidrox ciclohexil)-4-metil-7-oxo-N-1H-pirazol-5-il-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto 251)

Se añadió HATU (105 mg, 0,28 mmol) a una mezcla de ácido 2-amino-8-(trans-4-hidrox ciclohexil)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (80 mg, 0,25 mmol), DMF (2,5 ml) y TEA (38 µl, 0,28 mmol). Después de 5 min, se añadió una solución de 1H-pirazol-5-amina (46 mg, 0,55 mmol) en DMF (0,55 ml). Después de 19 horas la mezcla se diluyó con agua (~ 10 ml), se centrifugó después se decantó. Se añadió más agua al precipitado y se repitió el procedimiento. El precipitado resultante se suspendió en una mezcla de DCM y metanol y se concentró mediante evaporación rotatoria produciendo 2-amino-8-(trans-4-hidrox ciclohexil)-4-metil-7-oxo-N-1H-pirazol-5-il-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (35 mg, 37 %)

EMBR (M + H)⁺: 384

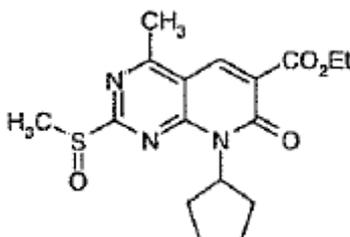
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 1,31 (c, J = 12,13 Hz, 2 H), 1,56 (d, J = 9,85 Hz, 2 H), 1,96 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 2,61 (s a, 3 H), 2,64 - 2,84 (m, 2 H), 3,58 (s a, 1 H), 4,66 (s a, 1 H), 5,54 (s a, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,67 (s a, 2 H), 8,79 (s, 1 H), 11,90 (s, 1 H)

Ejemplo de referencia 86. Éster etílico del ácido 8-ciclopentil-4-metil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Una solución de 4-ciclopentilamino-6-metil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído (20,8 g, 0,083 mol), piperidina (8,2 ml), y AcOH (9,4 ml) en éster dietílico del ácido malónico (150 ml), se agitó a 130 °C durante 72 horas. La TLC (éter de petróleo / EtOAc 4 : 1) indicó que aproximadamente la mitad del material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró después a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 4 : 1) produciendo el compuesto del título (11,3 g, 39,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.

EMBR: 348 (M + H)⁺

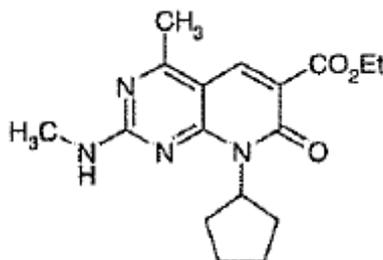
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,38 (s, 1H), 5,96 - 5,91 (m, 1 H), 4,38 - 4,32 (c, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,31 - 2,28 (m, 2 H), 2,04 - 2,00 (m, 2 H), 1,83 - 1,75 (m, 2 H), 1,62 - 1,58 (m, 2 H), 1,36 - 1,32 (t, 3 H)

Ejemplo de referencia 87. Éster etílico del ácido 8-ciclopentil-2-metanosulfonil-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

A una solución agitada del compuesto 86 (17,0 g, 0,049 mol) en CHCl₃ (200 ml) se añadió m-CPBA (11,0 g, 0,050 mol) por partes a 10 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo / EtOAc 2 : 1) indicó el consumo completo del material de partida. Después la mezcla de reacción se lavó con Na₂SO₃ acuoso saturado (100 ml x 3), NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml) en secuencia, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (16,0 g, 90,0 %) en

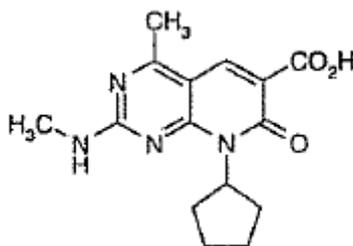
forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 88. Éster etílico del ácido 8-ciclopentil-4-metil-2-metilamino-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



- 5 Una solución del ejemplo 87 (16,0 g, 0,044 mol), metilamina (10,15 g, 0,088 mol, 27 % en EtOH), Et₃N (8,9 g, 0,088 mol) y cantidad catalítica de DMF en acetonitrilo (60 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas bajo un globo de N₂. La TLC (éter de petróleo / EtOAc 1 : 2) indicó que el material de partida se había consumido completamente. Después la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 15 : 1 a 4 : 1) produciendo el compuesto bruto. La recrystalización en CH₂Cl₂ / éter de petróleo (10 ml / 150 ml) produjo el compuesto del título puro (10,5 g, 72,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 89. Ácido 8-ciclopentil-4-metil-2-metilamino-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

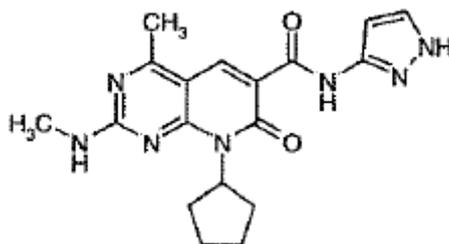


- 15 Una solución del ejemplo 88 (10,5 g, 0,032 mol) y LiOH·H₂O (2,67 g, 0,064 mol) en EtOH (350 ml) y agua (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La TLC (éter de petróleo / EtOAc 1 : 2) indicó el consumo completo del material de partida. Se retiró a vacío el EtOH y el residuo se acidificó a pH ~ 5 mediante HCl acuoso 1 N (20 ml). La mezcla resultante se filtró. Se lavó la torta con éter de petróleo (100 ml x 3) y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título (6,53 g, 68,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

EMBR: 303 (M + H)⁺

- 20 ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 8,59 (s, 1H), 8,12 - 7,87 (d, 1 H), 6,00 - 5,97 (m, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,61 - 2,56 (d, 3 H), 2,31 - 2,17 (m, 2 H), 2,05 - 1,90 (m, 2 H), 1,83 - 1,70 (m, 2 H), 1,70 - 1,52 (m, 2 H).

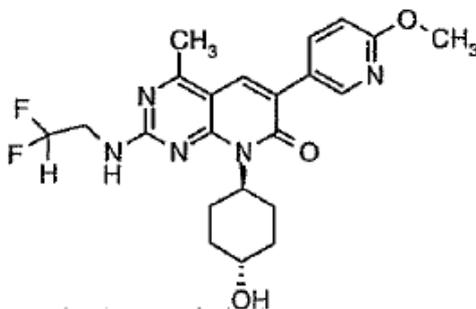
Ejemplo 90. (1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 8-ciclopentil-4-metil-2-metilamino-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Compuesto 250)



- 25 A 110 µl de solución 0,1 M del ejemplo 89 en DMF en un tubo de ensayo (10 x 95 mm) se añadieron 100 µl de solución 0,1 M de 3-aminopirazol en DMF seguido de 110 µl de cada una de solución 0,1 M de HATU y trietilamina, respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 8 horas. Después de la retirada del disolvente a vacío, el residuo se reconstituyó en 1,2 ml de DMSO y se sometió a purificación por HPLC obteniendo el compuesto del título.

EMBR: 368 (M + H)⁺

- 30 ¹H RMN (DMSO_{d6}, 500 MHz): 11,89 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 5,95 - 6,05 (m, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,96 - 2,14 (m, 2 H), 1,74 - 1,94 (m, 2 H), 1,54 - 1,74 (m, 2 H).

Ejemplo de referencia 91. 2-(2,2-difluoroetilamino)-8-(4-hidroxiciclohexil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Compuesto 275)

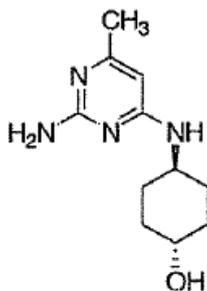
5 A una solución de 2-amino-8-(4-hidroxiciclohexil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (50 mg, 0,13 mmol) en DMA anhidra (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución 1 M de terc-butóxido de potasio en THF (0,14 ml). Después de agitar a T. A. durante 1 hora a la mezcla de reacción se añadió 1-bromo-2,2-difluoroetano (20,9 mg, 0,14 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas y 4,5 horas a 80 °C la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron una solución 1 M de terc-butóxido de potasio en THF (0,16 ml) y 1-bromo-2,2-difluoroetano (41,8 mg, 0,28 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 16 horas, a la mezcla de reacción se añadió otra solución 1 M de terc-butóxido de potasio en THF (0,1 ml) y 1-bromo-2,2-difluoroetano (62,7 mg, 0,42 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 16 horas, a la mezcla de reacción se añadieron otros 3 eq de solución 1 M de terc-butóxido de potasio en THF y 3 eq de 1-bromo-2,2-difluoroetano. Después de calentar en microondas durante 20 minutos a 120 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DMSO, se retiró el precipitado por filtración. El filtrado se combinó y se purificó usando columna de fase inversa eluida con acetonitrilo (ácido acético al 0,1 %) y agua (ácido acético al 0,1 %) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de peso 14,6 mg.

15 CLEM: (APCI + 1) 446,3.

¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 1,38 - 1,54 (m, 2 H), 1,61 - 1,76 (m, 2 H), 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,84 (s a, 2 H), 3,63 - 3,72 (m, 1 H), 3,86 (t, J = 14,53 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 5,58 (s a, 1 H), 6,05 (t, J = 56,08 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 2 H), 8,33 - 8,41 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 92. Trans-4-(2-amino-5-yodo-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol

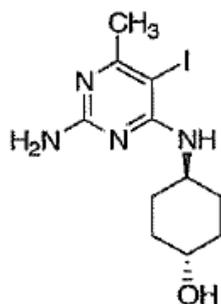
20 Etapa 1: Síntesis de trans-4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol



25 Una mezcla en suspensión de 2-amino-4-cloro-6-metil pirimidina (144 g, 1,0 mol), *trans*-4-aminociclohexanol (140 g, 1,2 mol), AcOH (5 ml) en agua (0,6 l) se calentó a 99 °C en un matraz de 3,0 l. Después de 6 horas a la misma temperatura, se añadía acetato de sodio (82,0 g, 1 mol) a la mezcla de reacción. Después de 48 horas, a la misma temperatura se añadió NaOH ac. (50 ml, 10 N). La mezcla de reacción se calentó a 99 °C durante 2 días adicionales. La reacción se puede detener si la 2-amino-4-cloro-6-metil pirimidina es menor al 2 % mediante análisis de HPLC. Si la reacción es lenta se puede añadir otra parte de NaOH ac. a la mezcla de reacción siempre que el pH sea de ~ 7 a 8. Después la mezcla de reacción se neutraliza con bicarbonato de sodio y se enfría hasta 0 °C. La filtración proporcionó *trans*-4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (~ 85 %). El material húmedo se usa para la siguiente etapa.

30 ¹H RMN (DMSO-d6, 300 MHz): δ ppm 1,14 - 1,24 (m, 4 H), 1,77 - 1,86 (m, 4 H), 1,97 (s, 3 H), 3,35 - 3,40 (m, 1 H), 3,57 - 3,69 (m, 1 H), 4,52 (d, J = 4,55 Hz, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 5,73 (s, 2 H), 6,43 (d, J = 4,29 Hz, 1 H) (M + H)⁺ 223

Etapa 2: Síntesis de *trans*-4-(2-amino-5-yodo-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol

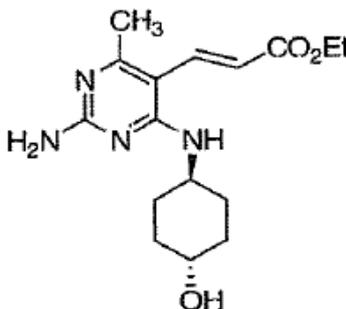


5 A una suspensión de (1r, 4r)-4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (58 g, 0,26 mol) en agua (0,5 l) se añadió lentamente 1,0 equivalente de N-yodosuccinimida (59 g, 0,26 mol) a 10 °C durante varias horas. Después de agitar a 10 °C durante 4 horas, la mezcla de reacción se agitó durante toda una noche y se calentó a 40 °C durante varias horas. La mezcla de suspensión se enfrió después hasta t a, se inactivó con NaHSO₃. Se añadieron 0,8 equivalentes de NaOH (forma la succinimida de sodio) y el producto se filtró proporcionando 100 g del producto húmedo. El producto se purificó mediante suspensión con t-butilmetiléter y recristalización en 100 ml de metanol y se secó proporcionando trans-4-(2-amino-5-yodo-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol puro (65 g, 72 % de rendimiento).

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 1,10 - 1,45 (m, 4 H), 1,74 - 1,90 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 3,79 - 3,91 (m, 1 H), 4,55 (d, J = 4,55 Hz, 1 H), 5,40 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 6,11 (s, 2 H) (M + H)⁺ 349

Ejemplo de referencia 93: 2-amino-8-(trans-4-hidrox ciclohexil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Compuesto 152)

Etapa 1: Preparación de (E)-3-(2-amino-4-(trans-4-hidrox ciclohexilamino)-6-metilpirimidin-5-il)acrilato de etilo



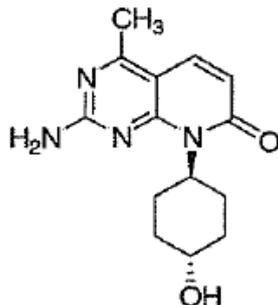
15 Materiales:

trans-4-(2-amino-5-yodo-6- metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol	35 g, 0,1 mol, 1,0 eq.
Acrilato de etilo (PM = 100, d = 0,918)	22 ml, 0,2 mol, 2,0 eq.
Acetato de paladio (PM = 224,5)	675 mg, 3 mmol, 0,03 eq.
Trietilamina (PM = 101, d = 0,726)	28 ml, 0,2 mol, 2,0 eq.
DMF	80 ml

Procedimiento:

- Equipar un matraz de fondo redondo de 3 bocas y de 500 ml con una manta de calentamiento con un agitador mecánico, embudo adicional, termopar y entrada de nitrógeno.
- 20 Cargar el matraz con trans-4-(2-amino-5-yodo-6-metilpirimidin- 4-ilamino)ciclohexanol (35 g), DMF (80 ml), acetato de paladio (675 mg), acetato de etilo (22 ml), y trietilamina (28 ml) y la reacción se calentó con agitación a ~ 90 °C durante 6 horas. El análisis de HPLC indicó la desaparición del material de partida y la reacción se considera completada. La mezcla de reacción se filtró a través de carbón activo, celita y Silicycle para retirar la mayoría del negro de paladio. La extracción del filtrado con heptano (2 x 100 ml) retiró el acetato de etilo y trietilamina remanentes. La fracción de DMF se sometió a destilación en un Rotavapor para retirar el acrilato de etilo remanente. Se usó la solución de DMF remanente (~ 150 ml) directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapa 2: Preparación de 2-amino-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4- metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

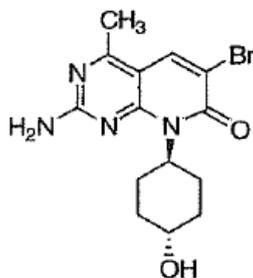


Materiales:

solución de 2-amino-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	150 ml de solución, 1,0 eq.
PhSNa (PM = 132)	13,2 g, 0,1 mol, 1,0 eq.
PhSH (PM = 110, d = 1,078)	11 ml, 0,1 mol, 1,0 eq.
DBU (PM = 152, d = 1,018)	61 ml, 0,4 mol, 4,0 eq.
Diisopropiletilamina (PM = 129,24, d, 0,782)	100 ml, 0,6 mol, 6,0 eq.
Dimetilformamida	100 ml

Procedimiento:

- 5 1. Equipar un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml con un agitador mecánico, termopar, embudo adicional, entrada de nitrógeno y equipo de destilación en una manta de calentamiento.
2. Cargar el matraz con la solución de DMF de la última etapa, PhSNa (13,2 g), PhSH (11 ml), DBU (61 ml), diisopropiletilamina, y DMF (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas. El análisis de HPLC indicó la desaparición del material de partida y la reacción se considera completada.
- 10 3. La solución de DMF se concentró en alto vacío (5 psi (34,474 kPa)) a 55 °C proporcionando ~ 150 ml de solución, que se lavó con 500 ml de terc-butil metil éter. La fase de éter se separó. Se añadieron 100 ml de MeOH, 600 ml de agua, y 300 ml de tolueno a la mezcla de reacción, que se agitó durante toda una noche al aire. La filtración proporcionó 2-amino-8-((1r, 4r)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona en bruto y húmeda que se usó directamente en la siguiente etapa (16 g, 50 % bruto).
- 15 Etapa 3: Preparación de 2-amino-6-bromo-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4- metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

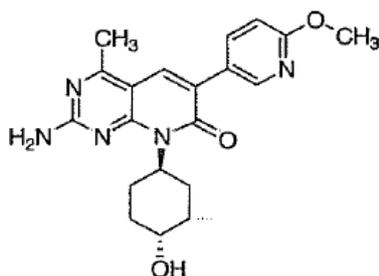


Materiales:

2-amino-8-((1r, 4r)-4-hidroxiciclohexil)- 4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (PM = 321)	11,0 g, 34 mmol, 1,0 eq.
N-bromosuccinimida (PM = 178)	9,2 g, 52 mmol, 1,2 eq.
Acetonitrilo / agua (1 : 1)	200 ml

Procedimiento:

1. Equipar un matraz de fondo redondo de 500 ml con un agitador mecánico.
- 5 2. A una solución de 2-amino-8-((1r, 4r)-4-hidrox ciclohexil)-4- metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, (11,0 g, 34 mmol) en 1 : 1 de acetonitrilo / agua (200 ml) se añadió N-bromosuccinimida (9,2 g, 52 mmol). Después de agitar durante 6 horas a temperatura ambiente se concentró la solución. La filtración proporcionó el producto bruto.
3. El producto bruto se suspendió en 50 ml de t-butil metil éter. La filtración proporcionó 2-amino-6-bromo-8-(trans-4-hidrox ciclohexil)-4- metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona con alta pureza (~ 8 g, 70 %).
- 10 Etapa 4: Preparación de 2-amino-8-(trans-4-hidrox ciclohexil)-6-(6- metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Compuesto 152).

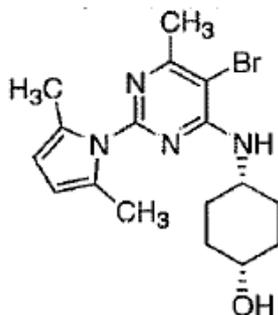


Materiales:

2-amino-6-bromo-8-(trans-4- hidrox ciclohexil)-4-metilpirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona (PM = 353,21) (PM = 353,21)	13,2 g, 37,38 mmol, 1,0 eq.
ácido 6-metoxipiridin-3-ilbórico (PM = 152,94)	7,15 g, 46,7 mol, 1,25 eq.
Cs ₂ CO ₃ (PM = 325,8)	36,5 g, 112,14 mmol, 3,0 eq.
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (PM = 816,6)	916 mg, 1,12 mmol, 0,03 eq.
1,2-dimetoxietano (DME)/agua	240 ml/50 ml

Procedimiento:

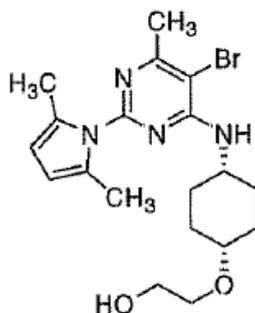
- 15 1. Equipar un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l en una manta de calentamiento con un agitador mecánico, condensador de reflujo, tubo de secado, termopar y entrada de nitrógeno.
- 20 2. Cargar el matraz con 2-amino-6-bromo-8-(trans-4-hidrox ciclohexil)-4- metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (13,2 g), ácido 6-metoxipindin-3- ilbórico (7,15 g), Cs₂CO₃ (36,5 g), PdCh(PPh₃)₂ (916 mg) y 1,2- dimetoxietano (DME) / agua (240 ml / 50 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 80 °C durante 2 horas. El análisis de HPLC indicó la desaparición del material de partida y la reacción se considera completada.
- 25 3. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La filtración retira las sales inorgánicas insolubles. La torta del filtro inorgánica se lavó vigorosamente con THF caliente, se combinó con el filtrado. Se separó la fase acuosa y se extrajo con THF, se evaporó el THF y se añadió etanol seco y después se evaporó proporcionando un sólido de color oscuro. Se disolvió el sólido en 400 ml de THF y se calentó a 80 °C con 60 g de Silicycle. La filtración y concentración de THF proporcionó el producto final bruto.
- 30 4. El producto bruto (12,0 g) se suspendió en 20 ml de THF y 150 ml de metanol y después se calentó a reflujo durante 30 min. La muestra se dejó enfriar lentamente hasta 23 °C durante toda una noche. Se recogieron los sólidos mediante filtración y se secaron a 55 °C a alto vacío obteniendo 9,0 g de 2-amino-8-(trans-4-hidrox ciclohexil)-6-(6- metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 152). La pureza del compuesto se confirmó mediante HPLC que era 94 %.

Ejemplo de referencia 94. *cis*-4-(5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol

Una mezcla de 5-bromo-4-cloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6- metilpirimidina (5,00 g, 17,0 mmol), clorhidrato de *cis*-4-aminociclohexanol (2,77 g, 18,3 mmol), y diisopropiletilamina (8,69 ml, 49,9 mmol) en dimetilacetamida (60,0 ml) se calentó a 160 °C en un tubo sellado durante toda una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo/metanol (0 - 3 %). Las fracciones combinadas que contenían el producto deseado se concentraron. La goma resultante se disolvió en metil terc-butil éter (450 ml) y la solución se lavó con salmuera al 50 %, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró produciendo el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color naranja (5,53 g, 88 %).

(M + H)⁺ 379, 381

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 1,46 - 1,57 (m, 4 H), 1,59 - 1,69 (m, 2 H), 1,79 - 1,90 (m, 2 H), 2,25 (s, 6 H), 2,41 (s, 3 H), 3,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 1 H), 4,40 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 5,75 (s, 2 H), 6,74 (d, J = 8,08 Hz, 1 H).

Ejemplo de referencia 95. 2-*cis*-4-(5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6- metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexiloxi)etanol

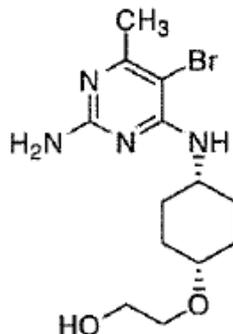
15

A una solución enfriada (0 °C) de *cis*-4-(5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (2,50 g, 6,59 mmol) en dimetilformamida (17,0 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 527 mg, 13,2 mmol). Después de 2,5 horas a 0 °C se añadió gota a gota una solución de 1,3,2-dioxatolano 2,2-dioxano (1,23 g, 9,89 mmol) en dimetilformamida (7,0 ml) durante aproximadamente 1 hora. Después de agitar a 0 °C durante toda una noche se añadieron 4 eq. adicionales de hidruro de sodio seguido de 1,3,2- dioxatolano 2,2-dioxano en partes de 0,25 eq cada 15 minutos hasta 2,25 equivalentes. La reacción se inactivó con metanol y se concentró. Después el residuo se diluyó con 1,4-dioxano (200 ml) y agua (5,0 ml). Se añadió ácido p-toluenosulfónico (g mmol) y la mezcla se calentó hasta 40 °C durante 1,5 horas. La solución se enfrió hasta 0 °C y se saturó con bicarbonato de sodio sólido. Se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (150 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos / metil terc-butil éter (15 - 75 %) produciendo el compuesto del título (1,27 g, 45 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 1,40 - 1,50 (m, 2 H), 1,51 - 1,61 (m, 2 H), 1,72 - 1,80 (m, 2 H), 1,80 - 1,88 (m, 2 H), 2,26 (s, 6 H), 2,41 (s, 3 H), 3,39 (t, J = 5,43 Hz, 2 H), 3,48 - 3,57 (m, 3 H), 3,94 - 4,03 (m, 1 H), 4,50 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 5,75 (s, 2 H), 6,80 (d, J = 8,08 Hz, 1 H).

30

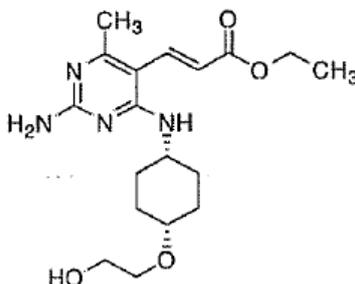
(M+H)⁺ 424

Ejemplo de referencia 96: 2-(*cis*-4-(2-amino-5-bromo-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexiloxi)etanol

5 Una solución de 2-(*cis*-4-(5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexiloxi)etanol (1,23 g, 2,91 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,01 g, 14,5 mmol) en 10 : 1 de etanol : agua (22,0 ml) se calentó hasta reflujo durante toda una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo / amoníaco 7 N en metanol (0 - 4 %) produciendo el compuesto del título (697 mg, 70 %).

(M + H)⁺ 345, 347

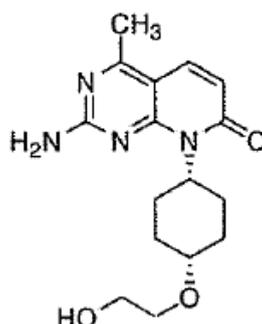
10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 1,41 - 1,50 (m, 2 H), 1,51 - 1,60 (m, 2 H), 1,60 - 1,70 (m, 2 H), 1,72 - 1,81 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 3,38 (t, J = 5,43 Hz, 2 H), 3,44 - 3,47 (m, 1 H), 3,49 (c, J = 5,39 Hz, 2 H), 3,86 - 3,96 (m, 1 H), 4,50 (t, J = 5,68 Hz, 1 H), 5,76 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 6,09 (s, 2 H).

Ejemplo de referencia 97: (E)-3-(2-amino-4-(*cis*-4-(2-hidroxi)etoxi)ciclohexilamino)-6-metilpirimidin-5-il)acrilato de etilo

15 En un tubo sellado se burbujeó una solución de 2-(*cis*-4-(2-amino-5-bromo-6-metilpirimidin-4-ilamino)ciclohexiloxi)etanol (695 mg, 4,03 mmol) y acrilato de etilo (438 μl, 4,03 mmol) en trietilamina (10 ml) con argón durante aproximadamente 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfin)-paladio (0) (232 mg, 0,201 mmol), se selló el vial y la mezcla se burbujeó otra vez con argón (5 minutos). La reacción se calentó hasta 130 °C durante toda una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en cloroformo (500 ml) y se lavó con agua, y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo / amoníaco 7 N en metanol (0 - 4 %) produciendo el compuesto del título (615 mg, 84 %).

(M + H)⁺ 365

20 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 1,24 (t, J = 7,07 Hz, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 2 H), 1,51 - 1,59 (m, 2 H), 1,62 - 1,73 (m, 2 H), 1,77 - 1,86 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 3,39 (t, J = 5,43 Hz, 2 H), 3,47 - 3,53 (m, 3 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 4,15 (c, J = 7,07 Hz, 2 H), 4,50 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 5,95 (d, J = 15,92 Hz, 1 H), 6,30 - 6,37 (m, 3 H), 7,61 (d, J = 15,92 Hz, 1 H).

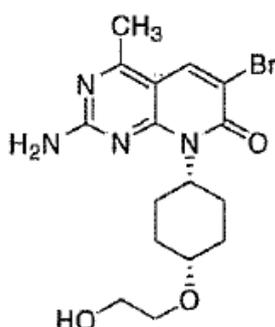
Ejemplo de referencia 98: 2-amino-8-(*cis*-4-(2-hidroxi)etoxi)ciclohexil)-4-metilpiridof[2,3-d]pirimidin-7(8H)ona

Una solución de (E)-3-(2-amino-4-(*cis*-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexilamino)-6-metilpirimidin-5-il)acrilato de etilo (615 mg, 1,69 mmol), tiofenol (173 μ l, 1,69 mmol), bencenotiol, sal de sodio (248 mg, 1,69 mmol), 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undec-5-eno (1,01 ml, 6,75 mmol) y diisopropiletil amina (1,76 ml, 10,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (11,2 ml) se calentó hasta 120 °C durante toda una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre metil terc-butil éter (500 ml) y bicarbonato sódico saturado (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera al 50 %, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con cloroformo (3 x 175 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo / amoníaco 7 N en metanol (0 - 6 %) produciendo el compuesto del título (411 mg, 77 %).

10 (M + H)⁺ 319

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 1,15 - 1,28 (m, 2 H), 1,35 - 1,50 (m, 2 H), 1,91 - 2,04 (m, 2 H), 2,46 (s, 3H), 2,83 - 3,13 (m, 2 H), 3,41 (t, J = 5,09 Hz, 2 H), 3,50 - 3,61 (m, 3 H), 4,65 (t, J = 15,26 Hz, 1 H), 5,26 - 5,43 (m, 1 H), 6,14 (d, J = 9,42 Hz, 1 H), 6,86 - 7,15 (m, 2 H), 7,81 (d, J = 9,42 Hz, 1 H).

15 **Ejemplo 99: 2-amino-6-bromo-8-(*cis*-4-(2-hidroxietoxil)ciclohexil)-4- metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)ona (Compuesto 284)**

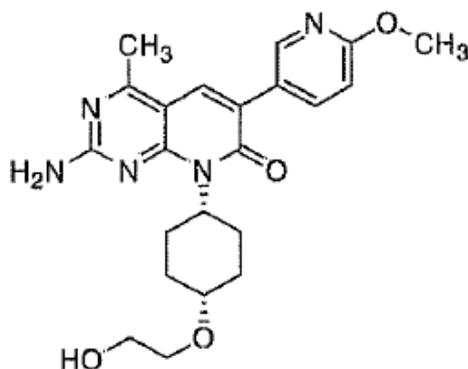


20 A una solución de 2-amino-8-(*cis*-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil)-4- metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)ona (411 mg, 1,29 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (253 mg, 1,42 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente se concentró la solución. El residuo se disolvió en cloroformo (250 ml) y se lavó con carbonato de sodio 1 N (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:cloroformo / amoníaco 7 N en metanol (0 - 4 %) produciendo el compuesto del título (382 mg, 75 %).

(M + H)⁺ 397, 399

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 1,22 - 1,31 (m, 2 H), 1,37 - 1,48 (m, 2 H), 1,94 - 2,04 (m, 2 H), 2,49 (s, 3H), 2,78 - 3,03 (m, 2 H), 3,42 (t, J = 5,31 Hz, 2 H), 3,53 - 3,61 (m, 3 H), 4,53 - 4,79 (m, 1 H), 5,33 - 5,56 (m, 1 H), 7,08 - 7,32 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H).

Ejemplo 100: 2-amino-8-(*cis*-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)ona (Compuesto 285)



30 Una mezcla de 2-amino-6-bromo-8-(*cis*-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil)-4- metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)ona (50 mg, 0,13 mmol), carbonato de potasio (52 mg, 0,38 mmol), y ácido 2-metoxi-5-piridina- bórico (38 mg, 0,25 mmol) en 5 : 1 de dimetilformamida : agua (1,3 ml) se burbujeó con argón durante 5 minutos. Se añadió a la mezcla cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (9 mg, 0,13 mmol) y el vial de microondas se selló inmediatamente y la mezcla se burbujeó otra vez con argón. Después de calentar durante 20 minutos a 100 °C en el microondas, la mezcla se concentró a vacío.

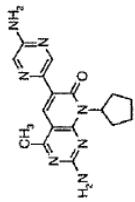
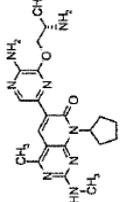
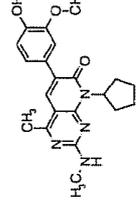
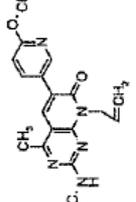
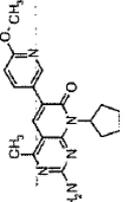
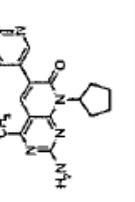
35 El residuo se disolvió en CHCl_3 (60 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloroformo / amoníaco 7 N en metanol (0 - 5 %) produciendo el compuesto del título (50 mg, 93 %).

ES 2 366 489 T3

(M + H)⁺ 426

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 1,25 - 1,33 (m, 2 H), 1,39 - 1,50 (m, 2 H), 1,95 - 2,04 (m, 2 H), 2,55 (s, 3H), 2,89 - 3,12 (m, 2 H), 3,42 (t, J = 5,18 Hz, 2 H), 3,52 - 3,61 (m, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,52 - 4,79 (m, 1 H), 5,37 - 5,55 (m, 1 H), 6,85 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,97 - 7,20 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 8,00 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).

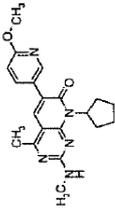
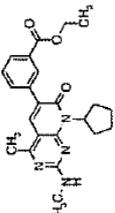
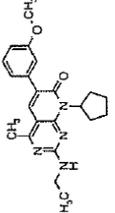
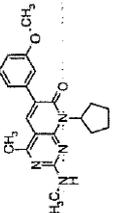
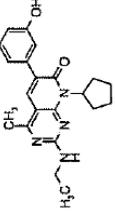
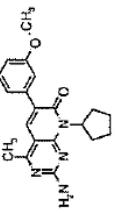
Tabla 1

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
102 (Compuesto de referencia)	D		2-amino-6-(5-aminopirazin-2-il)-8-ciclopentil-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	338 (M + H) ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): 8,90 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,18 (s, 2 H), 6,56 (s, 2 H), 6,11 - 5,94 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,26 (dd, J = 11,12, 7,58 Hz, 2 H), 2,11 - 1,98 (m, 2 H), 1,83 - 1,71 (m, 2 H), 1,66 - 1,54 (m, 2 H)
103 (Compuesto de referencia)	C (20 %)		6-(5-amino-6-((2S)-2-aminopropil)oxipirazin-2-il)-8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	425 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,65 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 7,28 - 7,81 (1 H, m), 6,60 (2 H, s), 5,78 - 6,20 (1 H, m), 4,32 (1 H, dd, J = 10,48, 4,17 Hz), 4,07 (1 H, dd, J = 10,36, 7,07 Hz), 2,89 (3 H, d, J = 4,55 Hz), 2,53 - 2,69 (3 H, m), 1,52 - 2,46 (11 H, m), 1,14 (3 H, d, J = 6,57 Hz).
108 (Compuesto de referencia)	A (50 %)		8-ciclopentil-6-(4-hidroximetoxifenil)-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	381 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 9,06 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,61 (1 H, m), 7,25 (1 H, s), 7,10 (1 H, m), 6,87 - 6,88 (1 H, m), 5,96 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 2,88 (3 H, m), 2,55 (3 H, s), 2,24 (2 H, m a), 2,02 (2 H, m a), 1,76 (2 H, m a), 1,63 (2 H, m a)
110 (Compuesto de referencia)	E		8-allyl-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	352 (M + H) ⁺	¹ H RMN (cloroformo-d, 400 MHz): δ ppm 2,59 (s, 3 H), 3,09 (d, J = 5,05 Hz, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 5,09 (s, 2 H), 5,19 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 5,24 - 5,48 (m, 2 H), 5,89 - 6,14 (m, 1 H), 6,80 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,03 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
111 (Compuesto de referencia)	A (55 %)		2-amino-8-ciclopentil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	352 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,43 (1 H, s), 8,02 (1 H, m), 7,99 (1 H, s), 7,17 (2 H, s a), 6,86 - 6,84 (1 H, m), 6,02 - 5,98 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 2,56 (3 H, s), 2,24 - 2,23 (2 H, m a), 2,02 (2 H, m a), 1,76 (2 H, m a), 1,59 (2 H, m a)
112 (Compuesto de referencia)	A (75 %)		2-amino-6-(6-cloropiridin-3-il)-8-ciclopentil-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	356 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,70 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 7,57 (2 H, m), 7,33 (2 H, s a), 6,00 (1 H, m), 2,59 (3 H, s), 2,23 (2 H, m a), 2,02 (2 H, m a), 1,76 (2 H, m a), 1,59 (2 H, m a)

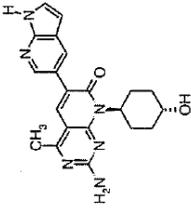
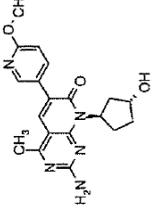
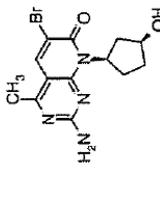
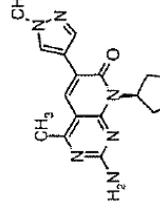
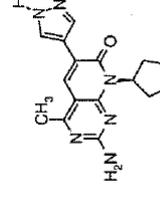
Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
115 (Compuesto de referencia)	A (58 %)		8-ciclopentil-4- metil-2-(metilamino)-6-(1H-pirrol-2,3-bipiridin-5-yl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	375 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,47 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,49 (1 H, d), 7,14 (2 H, s, a), 6,49 (1 H, m), 6,04 (1 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,55 (3 H, s), 2,28 - 2,23 (2 H, m, a), 2,03 (2 H, m, a), 1,78 (2 H, m, a), 1,59 (2 H, m, a)
117	B (4,6 %)		3-[8- ciclopentil-2-(etilamino)-4- metil-7-oxo-7,8- dihidropirido[2,3-d]pirimidin- 6-il]-N,N-dietilpropanamida	400 (M + H) ⁺	¹ H RMN (MeOD, 400 MHz): 7,75 (s, 1 H), 5,89 - 6,21 (m, 1 H), 3,46 (c, J = 7,30 Hz, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 4 H), 2,83 (t, J = 7,30 Hz, 2 H), 2,67 (t, J = 7,18 Hz, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,29 - 2,46 (m, 2 H), 1,99 - 2,15 (m, 2 H), 1,77 - 1,89 (m, 2 H), 1,61 - 1,76 (m, 2 H), 1,23 (t, J = 7,18 Hz, 3 H), 1,14 (t, J = 7,05 Hz, 3 H), 1,06 (t, J = 7,05 Hz, 3 H),
118	B (27 %)		3-[8- ciclopentil-2-(etilamino)-4-metil-7-oxo-7,8- dihidropirido[2,3-d]pirimidin- 6-il]-propanamida	344 (M + H) ⁺	¹ H RMN (MeOD, 400 MHz): 7,76 (s, 1 H), 5,89 - 6,16 (m, 1 H), 3,46 (c, J = 7,30 Hz, 2 H), 2,82 (t, J = 7,43 Hz, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,51 (t, J = 7,55 Hz, 2 H), 2,29 - 2,44 (m, 2 H), 2,01 - 2,13 (m, 2 H), 1,76 - 1,89 (m, 2 H), 1,62 - 1,75 (m, 2 H), 1,23 (t, J = 7,18 Hz, 3 H)
119	B (3,6 %)		3-[8- ciclopentil-2-(etilamino)-4-metil-7-oxo-7,8- dihidropirido[2,3-d]pirimidin- 6-il]-N-1H-imidazol-2-il propanamida	410 (M + H) ⁺	¹ H RMN (MeOD, 400 MHz): 7,78 (s, 1 H), 6,79 (s, 2 H), 5,91 - 6,16 (m, 1 H), 3,42 - 3,52 (m, 3 H), 2,86 - 2,96 (m, 2 H), 2,71 (t, J = 7,55 Hz, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,31 - 2,47 (m, 2 H), 2,00 - 2,14 (m, 2 H), 1,84 (d, J = 5,29 Hz, 2 H), 1,62 - 1,76 (m, 2 H), 1,23 (t, J = 7,18 Hz, 3 H)
122	B (9,0 %)		3-[8- ciclopentil-2-(etilamino)-4- metil-7-oxo-7,8- dihidropirido[2,3-d]pirimidin- 6-il]-N-piridin-2-ilpropanamida	421 (M + H) ⁺	¹ H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,26 (dd, J = 4,78, 1,01 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 5,98 - 6,15 (m, 1 H), 3,40 - 3,51 (m, 2 H), 2,92 (t, J = 7,43 Hz, 2 H), 2,73 (t, J = 7,43 Hz, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,38 (s, 2 H), 1,99 - 2,14 (m, 2 H), 1,77 - 1,90 (m, 2 H), 1,61 - 1,76 (m, 2 H), 1,23 (t, J = 7,30 Hz, 3 H)
124 (Compuesto de referencia)	A (35 %)		8-ciclopentil-4- metil-2-(metilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	325 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,26 (2 H, s, a), 8,13 (1 H, s), 7,09 (2 H, s, a), 6,02 - 5,99 (1 H, m), 2,87 (3 H, s), 2,59 (3 H, s), 2,27 - 2,23 (2 H, m, a), 2,01 (2 H, m, a), 1,77 - 1,74 (2 H, m, a), 1,63 (2 H, m, a)

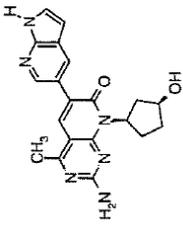
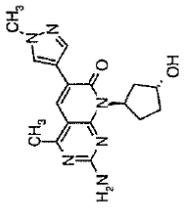
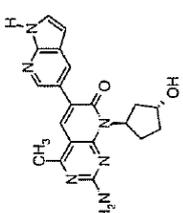
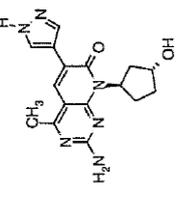
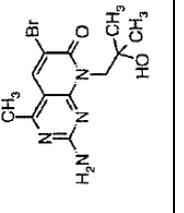
Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
125 (Compuesto de referencia)	A (88 %)		2-amino-6-(2-aminopiridin-3-yl)-8-ciclopentil-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	352 (M + H) ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): 7,98 - 7,96 (1 H, m), 7,96 (1 H, s), 7,71 - 7,69 (1 H, m), 6,86 - 6,82 (1 H, m), 6,00 - 5,95 (1 H, m), 2,51 (3 H, s), 2,25 - 2,18 (2 H, m a), 1,98 (2 H, m a), 1,75 - 1,71 (2 H, m a), 1,56 - 1,54 (2 H, m a)
126 (Compuesto de referencia)	A (40 %)		2-amino-8-ciclopentil-6-(2-metoxipiridin-3-yl)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	352 (M + H) ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): 8,09 - 8,08 (1 H, m), 7,75 (1 H, s), 7,45 - 7,43 (1 H, m), 6,78 - 6,75 (1 H, m), 6,08 (1 H, s a), 5,11 (1 H, s a), 3,09 (3 H, s), 2,55 (3 H, s), 2,41 (2 H, m a), 2,08 (2 H, m a), 1,90 - 1,85 (2 H, m a), 1,69 - 1,66 (2 H, m a)
127	A (60 %)		2-amino-8-ciclopentil-4-metil-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-yl)pirido[2,3-d]pirimidin 7(8H)-ona	361 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,46 (1 H, m), 8,23 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,49 (1 H, d), 7,14 (2 H, s a), 6,49 (1 H, m), 6,04 (1 H, m), 2,58 (3 H, s), 2,28 - 2,23 (2 H, m a), 2,03 (2 H, m a), 1,78 (2 H, m a), 1,59 (2 H, m a)
128	A (85 %)		8-ciclopentil-6-(2-metoxipiridin-3-yl)-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin 7(8H)-ona	366 (M + H) ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): 8,17 - 8,15 (1 H, m), 7,80 (1 H, s), 7,74 - 7,72 (1 H, m), 6,98 - 6,94 (1 H, m), 6,04 (1 H, s a), 3,95 (3 H, s), 3,09 - 3,07 (3 H, m), 2,55 (3 H, s), 2,41 (2 H, m a), 2,01 (2 H, m a), 1,90 - 1,85 (2 H, m a), 1,69 - 1,66 (2 H, m a)
131	A (65 %)		6-(2-aminopiridin-3-yl)-8-ciclopentil-2-(etilamino)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin 7(8H)-ona	365 (M + H) ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): 7,98 - 7,96 (1 H, m), 7,94 (1 H, s), 7,63 (1 H, m), 6,82 - 6,79 (1 H, m), 5,93 (1 H, m), 3,34 (2 H, m), 2,51 (3 H, s), 2,35 - 2,34 (2 H, m a), 1,95 (2 H, m a), 1,91 (2 H, m a), 1,61 (2 H, m a), 1,15 (3 H, t)

Compuesto	Procedimien-to de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
134	A		8-ciclopentil-6-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin 7(8H)-ona	354 (M + H) ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): 8,49 - 8,48 (1 H, m), 8,06 (1 H, s), 7,84 (0,7 H, a), 7,76 (1 H, m), 7,65 (0,3 H, a), 7,54 - 7,48 (1 H, m), 6,03 - 5,90 (1 H, m), 2,90 (3 H, d, J = 4,3 Hz), 2,60 - 2,50 (4 H, m a), 2,40 - 2,10 (2 H, m a), 2,00 - 1,91 (2 H, m a), 1,85 - 1,75 (2 H, m a), 1,67 - 1,54 (2 H, m a).
135	A (18 %)		8-ciclopentil-2-(etilamino)-4-metil-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	389 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,46 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,47 (1 H, d), 6,49 - 6,47 (1 H, m), 6,00 (1 H, m), 3,34 (2 H, m), 2,51 (3 H, s), 2,28 - 2,23 (2 H, m a), 1,99 (2 H, m a), 1,79 (2 H, m a), 1,64 (2 H, m a), 1,17 (3 H, t)
136	A (51 %)		8-ciclopentil-2-(etilamino)-6-(4-hidroximetoxifenil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	396 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 9,07 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,71 (1 H, m), 7,25 (1 H, s), 7,10 (1 H, m), 6,80 - 6,78 (1 H, m), 5,96 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,35 (2 H, m), 2,55 (3 H, s), 2,36 (2 H, m a), 2,02 (2 H, m a), 1,76 (2 H, m a), 1,64 (2 H, m a), 1,16 (3 H, t)
137	A (55 %)		2-amino-8-ciclopentil-6-(4-hidroximetoxifenil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	367 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 9,07 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,65 - 7,57 (1 H, m), 7,24 (1 H, s), 7,08 (1 H, m), 6,80 - 6,78 (1 H, m), 6,02 - 5,97 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 2,55 (3 H, s), 2,24 (2 H, m a), 2,02 (2 H, m a), 1,76 (2 H, m a), 1,59 (2 H, m a)
138	A (45 %)		6-(6-cloropiridin-3-il)-8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	370 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,71 (1 H, s), 8,20 (1 H, m), 8,15 (1 H, s), 7,82 (1 H, m), 7,57 (1 H, m), 5,99 (1 H, m), 2,58 (3 H, m), 2,51 (3 H, s), 2,37 (2 H, m a), 2,00 (2 H, m a), 1,79 (2 H, m a), 1,63 (2 H, m a)
139	A (61 %)		8-ciclopentil-2-(etilamino)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	380 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,43 (1 H, s), 8,02 (1 H, m), 7,99 (1 H, s), 7,80 (1 H, s a), 6,86 - 6,84 (1 H, m), 5,96 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,34 (2 H, m), 2,55 (3 H, s), 2,36 (2 H, m a), 1,97 (2 H, m a), 1,78 (2 H, m a), 1,64 (2 H, m a), 1,16 (3 H, t)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
140	A (71 %)		8-ciclopentil-6- (6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin- 7(8H)-ona	366 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,43 (1 H, s), 8,02 (1 H, m), 7,99 (1 H, s), 7,17 (1 H, s, a), 6,86 - 6,84 (1 H, m), 6,02 - 5,98 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 2,86 (3 H, s), 2,56 (3 H, s), 2,24 - 2,23 (2 H, m, a), 2,02 (2 H, m, a), 1,76 (2 H, m, a), 1,59 (2 H, m, a)
141	A		3-[8- ciclopentil-4- metil-2-(metilamino)- 7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin- 6-il]benzoato de etilo	284 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,34 (c, J = 6,91 Hz, 3 H), 1,57 - 1,68 (m, 2 H), 1,78 (d, J = 6,06 Hz, 2 H), 1,99 (s, 2 H), 2,35 - 2,43 (m, 1 H), 2,56 - 2,59 (m, 2 H), 2,89 (d, J = 4,55 Hz, 3 H), 4,35 (c, J = 7,07 Hz, 2 H), 5,94 - 6,05 (m, 1 H), 7,56 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,88 - 7,94 (m, 2 H), 7,99 - 8,03 (m, 1 H), 8,26 (s, 1 H).
142	A (73 %)		8-ciclopentil-2- (etilamino)- 6-(3- metoxifenil)-4- metilpirido[2,3-d]pirimidin- 7(8H)-ona	379 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,03 (1 H, s), 7,41 (1 H, m), 7,33 - 7,31 (4 H, m), 7,03 - 7,00 (1 H, m), 6,11 (1 H, m), 3,89 (3H, s), 3,34 (2 H, m), 2,55 (3 H, s), 2,34 (2 H, m, a), 2,14 (2 H, m, a), 1,87 (2 H, m, a), 1,69 (2 H, m, a), 1,17 (3 H, m)
143	A (62 %)		8-ciclopentil-6 -(3- metoxifenil)-4- metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin- 7(8H)-ona	365 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,03 (1 H, s), 7,41 (1 H, m), 7,33 - 7,31 (4 H, m), 7,03 - 7,00 (1 H, m), 6,11 (1 H, m), 3,89 (3 H, s), 2,86 (3 H, s), 2,66 (3 H, s), 2,34 (2 H, m, a), 2,14 (2 H, m, a), 1,87 (2 H, m, a), 1,69 (2 H, m, a)
144	A (45 %)		8-ciclopentil-2- (etilamino)- 6-(3- hidroxiifenil)-4- metilpirido[2,3-d]pirimidin- 7(8H)-ona	351 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 9,36 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,20 - 7,15 (1 H, m), 7,11 (1 H, m), 7,05 - 7,03 (1 H, s), 6,74 - 6,71 (1 H, m), 5,98 (1 H, m), 3,36 (2 H, m), 2,54 (3 H, s), 2,37 (2 H, m), 2,02 (2 H, m), 1,76 (2 H, m), 1,64 (2 H, m), 1,16 (3 H, m)
145	A (70 %)		2-amino-8- ciclopentil-6- (3- metoxifenil)-4- metilpirido[2,3-d]pirimidin- 7(8H)-ona	351 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,03 (1 H, s), 7,41 (1 H, m), 7,33 - 7,31 (4 H, m), 7,03 - 7,00 (1 H, m), 6,11 (1 H, m), 3,89 (3 H, s), 2,66 (3 H, m), 2,34 (2 H, m, a), 2,14 (2 H, m, a), 1,87 (2 H, m, a), 1,69 (2 H, m, a),

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
146	A (56 %)		8-ciclopentil-6- (3-hidroxiifenil)-4- metil-2-(metilamino) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	351 (M + H) ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 9,37 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,69 (1 H, m), 7,19 (1 H, m), 7,17 (1 H, s), 7,05 (1 H, d), 6,74-6,71 (1 H, m), 6,04 - 5,99 (1 H, m), 2,89 (3 H, s), 2,54 (3 H, s), 2,36 (2 H, m), 2,02 (2 H, m), 1,77 - 1,75 (2 H, m), 1,60 - 1,58 (2 H, m)
154	F		2-amino-8- (trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	355	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,23 - 1,35 (m, 2 H), 1,42 - 1,53 (m, 2 H), 1,89 - 1,97 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,72 - 2,84 (m, 2 H), 3,49 - 3,60 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 4,62 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 5,23 - 5,72 (m, 1 H), 7,05 (s, 2 H), 8,08 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 8,34 (s, 1 H).
155	F		2-amino-8-[(1R, 3S)-3-hidroxiciclohexil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	368	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,70 - 1,81 (m, 2 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,24 - 2,36 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,03 - 4,12 (m, 1 H), 4,97 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 5,98 - 6,08 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,21 (s, 2 H), 7,99 - 8,02 - (m, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
156	F		2-amino-8- (trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	341	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,21 - 1,36 (m, 2 H), 1,43 - 1,53 (m, 2 H), 1,89 - 1,98 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,72 - 2,84 (m, 2 H), 3,50 - 3,62 (m, 1 H), 4,61 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 5,23 - 5,65 (m, 1 H), 7,03 (s, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 12,85 (s, 1 H)
157	F		2-amino-6-bromo-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	354	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,21 - 1,32 (m, 2 H), 1,43 - 1,53 (m, 2 H), 1,86 - 1,98 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,59 - 2,71 (m, 2 H), 3,46 - 3,57 (m, 1 H), 4,62 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 5,08 - 5,76 (m, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 8,34 (s, 1 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
158	F		2-amino-8- ((trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metil-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	391	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,24 - 1,35 (m, 2 H), 1,48 - 1,58 (m, 2 H), 1,90 - 1,99 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,74 - 2,85 (m, 2 H), 3,48 - 3,60 (m, 1 H), 4,61 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 5,25 - 5,69 (m, 1 H), 6,47 (dd, J = 3,54, 1,77 Hz, 1 H), 7,12 (s, 2 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 11,66 (s, 1 H)
159	F		2-amino-8-[(1R, 3R)-3-hidroxiciclohexil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	368	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,54 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,71 (m, 1 H), 1,91 - 2,01 (m, 1 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,21 - 2,30 (m, 1 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,40 - 4,46 (m, 1 H), 4,53 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 6,21 - 6,30 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,17 (s, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,02 (m, 1 H), 8,42 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
160	F		2-amino-6-bromo-8-[(1R, 3S)-3-hidroxiciclohexil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	340	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,70 - 1,80 (m, 2 H), 1,90 - 2,01 (m, 2 H), 2,18 - 2,28 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 4,01 - 4,12 (m, 1 H), 4,89 (d, J = 6,32 Hz, 1 H), 5,93 - 6,03 (m, 1 H), 7,30 (s, 2 H), 8,39 (s, 1 H)
161	F		2-amino-8-[(1R, 3S)-3-hidroxiciclohexil]-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	341	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,71 - 1,81 (m, 2 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,24 - 2,35 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,04 - 4,14 (m, 1 H), 5,03 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 6,00 - 6,10 (m, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H)
162	F		2-amino-8- [(1R, 3S)-3-hidroxiciclohexil]-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	327	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,71 - 1,81 (m, 2 H), 1,94 - 2,04 (m, 2 H), 2,26 - 2,36 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 4,05 - 4,14 (m, 1 H), 5,04 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 5,99 - 6,09 (m, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 12,88 (s, 1 H)

Compuesto	Procedimien-to de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
163	F		2-amino-8- [(1R, 3S)-3-hidroxiciclopentil]-4-metil-6-(1H-pirrolol[2,3- b]piridin-5-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona	377	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,71 - 1,83 (m, 2 H), 1,94 - 2,05 (m, 2 H), 2,26 - 2,38 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 4,05 - 4,13 (m, 1 H), 5,01 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 6,02 - 6,11 (m, 1 H), 6,49 (dd, J = 3,41, 1,89 Hz, 1 H), 7,18 (s, 2 H), 7,45 - 7,53 (m, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 11,68 (s, 1 H)
164	F		2-amino-8- [(1R, 3R)-3-hidroxiciclopentil]-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona	341	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,56 - 1,62 (m, 1 H), 1,62 - 1,70 (m, 1 H), 1,91 - 2,01 (m, 1 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,24 - 2,34 (m, 1 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 3,86 (s, 3H), 4,43 - 4,51 (m, 1 H), 4,54 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 6,24 - 6,33 (m, 1 H), 7,07 (s, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H)
165	F		2-amino-8- [(1R, 3R)-3-hidroxiciclopentil]-4-metil-6-(1H-pirrolol[2,3- b]piridin-5-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona	377	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,55 - 1,64 (m, 1 H), 1,65 - 1,73 (m, 1 H), 1,93 - 2,03 (m, 1 H), 2,06 - 2,16 (m, 1 H), 2,22 - 2,33 (m, 1 H), 2,40 - 2,47 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 4,41 - 4,47 (m, 1 H), 4,53 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 6,24 - 6,34 (m, 1 H), 6,48 (dd, J = 3,28, 1,77 Hz, 1 H), 7,14 (s, 2 H), 7,46 - 7,49 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 11,66 (s, 1 H)
166	F		2-amino-8- [(1R, 3R)-3-hidroxiciclopentil]-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona	327	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,56 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,69 (m, 1 H), 1,90 - 2,00 (m, 1 H), 2,05 - 2,14 (m, 1 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 2,40 - 2,46 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 4,43 - 4,50 (m, 1 H), 4,53 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 6,23 - 6,32 (m, 1 H), 7,05 (s, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 12,86 (s, 1 H)
167	F		2-amino-6-bromo-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona	328	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,09 (s, 6 H), 2,52 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 4,65 (s, 1 H), 7,34 (s, 2 H), 8,41 (s, 1 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
168	F		2-amino-6-bromo-8-(cis-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirrido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,20 - 1,27 (m, 2 H), 1,43 - 1,55 (m, 2 H), 1,74 - 1,83 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,88 - 3,00 (m, 2 H), 3,83 - 3,90 (m, 1 H), 4,31 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 5,39 - 5,50 (m, 1 H), 7,16 - 7,27 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H)
169	F		2-amino-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirrido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	356	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,12 (s, 6 H), 2,58 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,46 (s, 2 H), 4,79 (s, 1 H), 6,87 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,27 (s, 2 H), 8,02 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
170	F		2-amino-6-(4-fluorofenil)-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpirrido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	343	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,13 (s, 6 H), 2,58 (s, 3 H), 4,46 (s, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 2 H), 7,27 (s, 2 H), 7,70 - 7,77 (m, 2 H), 8,02 (s, 1 H)
171	F		2-amino-8-(cis-4-hidroxiciclohexil)-4-metil-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-6-il)pirrido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	391	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,23 - 1,34 (m, 2 H), 1,46 - 1,57 (m, 2 H), 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 3,00 - 3,12 (m, 2 H), 3,85 - 3,95 (m, 1 H), 4,30 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 5,43 - 5,55 (m, 1 H), 6,47 (dd, J = 3,28, 1,77 Hz, 1 H), 7,07 (s, 2 H), 7,43 - 7,53 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 11,66 (s, 1 H)
172	F		2-amino-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)pirrido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	365	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,15 (s, 6 H), 2,60 (s, 3 H), 4,49 (s, 2 H), 4,85 (s, 1 H), 6,49 (dd, J = 3,41, 1,89 Hz, 1 H), 7,24 (s, 2 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 11,69 (s, 1 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
173	F		2-amino-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-6-quinolin-3-ilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	376	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,16 (s, 6 H), 2,63 (s, 3 H), 4,50 (s, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 7,36 (s, 2 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,77 (ddd, J = 8,34, 6,95, 1,39 Hz, 1 H), 8,00 - 8,07 (m, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 8,67 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 9,20 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
174	F		2-amino-8-(cis-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	382	¹ H RMN (cloroformo, 400 MHz): δ ppm 1,48 - 1,58 (m, 2 H), 1,63 - 1,74 (m, 2 H), 1,89 - 1,96 (m, 2 H), 1,95 - 2,00 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 3,01 - 3,13 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,06 - 4,15 (m, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 5,46 - 5,58 (m, 1 H), 6,80 (d, J = 6,59 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
175	F		2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(4-oxociclohexil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	380	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,84 - 1,93 (m, 2 H), 2,34 - 2,42 (m, 2 H), 2,51 - 2,55 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 5,86 - 5,98 (m, 1 H), 6,85 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,21 (s, 2 H), 7,99 - 8,04 (m, 2 H), 8,45 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
176	F		2-amino-4-metil-8-(4-oxociclohexil)-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	338	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,82 - 1,92 (m, 2 H), 2,35 - 2,42 (m, 2 H), 2,51 - 2,56 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 3,02 - 3,14 (m, 2 H), 5,90 - 6,01 (m, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 12,87 (s, 1 H)
177 (Compuesto de referencia)	F		2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-8-(cis-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	399	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,20 - 1,29 (m, 2 H), 1,45 - 1,56 (m, 2 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,97 - 3,08 (m, 2 H), 3,84 - 3,90 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 4,30 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 5,40 - 5,52 (m, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 2 H), 8,01 (dd, J = 12,25, 1,89 Hz, 1 H)

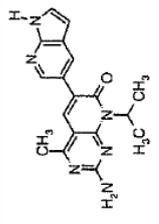
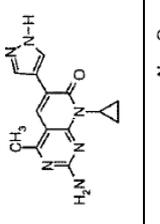
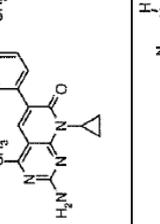
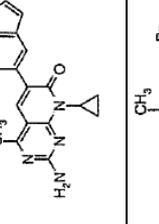
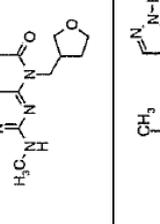
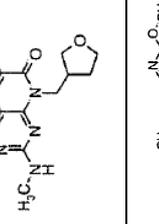
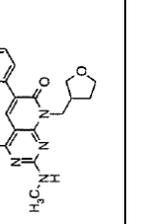
Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
178	F		2-amino-6-bromo-8-(trans-4-metoxiaciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	367	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,15 - 1,26 (m, 2 H), 1,49 - 1,59 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,61 - 2,73 (m, 2 H), 3,17 - 3,26 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 5,15 - 5,67 (m, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 8,34 (s, 1 H)
180	F		2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-8-(trans-4-metoxiaciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	413	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,16 - 1,28 (m, 2 H), 1,51 - 1,61 (m, 2 H), 2,07 - 2,16 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,71 - 2,82 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,30 - 3,32 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 5,07 - 5,75 (m, 1 H), 7,22 (s, 2 H), 8,01 (dd, J = 12,25, 1,89 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8
181 (Compuesto de referencia)	F		2-amino-6-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-8-(cis-4-hidroxiaciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	394	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,20 - 1,29 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 3,05 (s, 6 H), 3,85 - 3,91 (m, 1 H), 4,30 (dd, J = 2,78 Hz, 1 H), 5,40 - 5,51 (m, 1 H), 6,65 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,02 (s, 2 H), 7,83 - 7,87 (m, 2 H), 8,38 (d, J = 2
182	F		2-amino-6-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-8-(trans-4-metoxiaciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	409	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,15 - 1,27 (m, 2 H), 1,51 - 1,61 (m, 2 H), 2,07 - 2,16 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,73 - 2,84 (m, 2 H), 3,05 (s, 6 H), 3,27 (s, 3 H), 3,30 - 3,32 (m, 1 H), 5,02 - 5,65 (m, 1 H), 6,65 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 7,84 (dd, J = 8,84, 2,27 H

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
183	F		2-amino-8- (trans-4-metoxiciclohexil)-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin- 7(8H)-ona	354	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,17 - 1,29 (m, 2 H), 1,50 - 1,59 (m, 2 H), 2,08 - 2,16 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,75 - 2,87 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,30 - 3,33 (m, 1 H), 5,17 - 5,73 (m, 1 H), 7,05 (s, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 12,86 (s, 1 H)
184 (Compuesto de referencia)	F		2-amino-6- bromo-4-metil-8-(4- oxociclohexil)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona	351	¹ H RMN (cloroformo, 400 MHz): δ ppm 1,63 - 1,74 (m, 2 H), 1,92 - 2,04 (m, 2 H), 2,48 - 2,57 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 3,04 - 3,15 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 5,91 - 6,03 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H)
185 (Compuesto de referencia)	F		2-amino-8-(4- hidroxi-4-metilciclohexil)-4-metil-6-(1H- pirazol-4-il) pirido[2,3-d]pirimidin- 7(8H)-ona	355	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,15 (s, 3 H), 1,20 - 1,30 (m, 2 H), 1,35 - 1,47 (m, 2 H), 1,63 - 1,72 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,98 - 3,10 (m, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 5,40 - 5,52 (m, 1 H), 6,98 (s, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 12,86 (s, 1 H)
187	F		2-amino-8- (trans-4-metoxiciclohexil)-6-(6-isopropoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3- d]pirimidin- 7(8H)-ona	355	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,17 - 1,29 (m, 2 H), 1,51 - 1,61 (m, 2 H), 2,08 - 2,17 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,76 - 2,87 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,28 - 3,31 (m, 1 H), 5,16 - 5,83 (m, 1 H), 7,14 - 7,26 (m, 2 H), 7,40 - 7,90 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 12,62 - 13,24 (m, 1 H)
188 (Compuesto de referencia)	F		2-amino-8- (trans-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-isopropoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona	410	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,08 - 1,17 (m, 8 H), 1,34 (d, J = 10,86 Hz, 2 H), 1,76 (d, J = 10,11 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,50 - 2,61 (m, 2 H), 3,37 (s, 1 H), 4,45 (s, 1 H), 5,11 (dt, J = 12,38, 6,19 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,99 (s, 2 H), 7,76 - 7,84 (m, 2 H), 8,22 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
189 (Compuesto de referencia)	F		2-amino-6-(6-eto-xipiridin-3-il)-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	396	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,22 - 1,31 (m, 2 H), 1,34 (t, J = 7,07 Hz, 3 H), 1,45 - 1,50 (m, 2 H), 1,90 - 1,95 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,70 - 2,79 (m, 2 H), 3,54 (s, 1 H), 4,33 (c, J = 6,99 Hz, 2 H), 4,62 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 6,59 Hz, 1 H), 7,15 (s, 2 H), 7,95 - 8,01 (m, 2 H), 8,40 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
190 (Compuesto de referencia)	F		5-[2-amino-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il]piridin-2-carbonitrilo	377	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,22 - 1,34 (m, 2 H), 1,50 - 1,53 (m, 2 H), 1,93 (d, J = 9,60 Hz, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,71 - 2,83 (m, 2 H), 3,50 (sa, 1 H), 4,62 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 7,36 (s, 2 H), 8,07 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,37 (dd, J = 8,08, 2,27 Hz, 1 H), 9,06 (s, 1 H)
191	F		2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	399	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,18 - 1,27 (m, 2 H), 1,52 - 1,55 (m, 2 H), 1,90 - 1,95 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,76 (s, 2 H), 3,54 (s, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 4,62 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 7,22 (s, 2 H), 8,01 (dd, J = 12,25, 1,89 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
194	F		2-amino-6-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	395	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 1,23 - 1,34 (m, 2 H), 1,48 (d, J = 1,01 Hz, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,68 - 2,78 (m, 2 H), 3,03 (s, 6 H), 3,53 (s, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 5,38 (s, 1 H), 6,65 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 7,80 - 7,88 (m, 2 H), 8,36 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
195	Similar al ejemplo 78		2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	353	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 2,03 - 2,18 (m, 4 H), 2,64 (s, 3 H), 3,36 - 3,46 (m, 4 H), 3,96 (s, 3 H), 6,86 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 2 H), 8,42 (d, J = 2,53 Hz, 1 H)
196	Similar al ejemplo 78		2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	371	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 2,05 - 2,12 (m, 4 H), 2,62 (s, 3 H), 3,35 - 3,43 (m, 4 H), 4,02 (s, 3 H), 7,85 (dd, J = 11,62, 2,02 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
197	F		2-amino-6-(6-(1H-pirazol-4-yl)-8-(2,2,2-trifluoroetil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	325	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 2,62 (s, 3 H), 5,19 (c, J = 9,01 Hz, 2 H), 7,25 (s, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 12,93 (s, 1 H)
198	F		2-amino-6-(6-(metoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(2,2,2-trifluoroetil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	366	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 2,60 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 5,16 (c, J = 8,93 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,39 (s, 2 H), 8,03 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
199	F		2-amino-6-(6-(1H-pirazol-4-il)-8-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	327	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 12,86 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 8,13 (1 H, s), 7,07 (2 H, s), 5,72 (1 H, s), 4,00 (2 H, dd, J = 11,24, 3,92 Hz), 3,35 - 3,48 (2 H, m), 2,89 - 3,10 (2 H, m), 2,58 (3 H, s), 1,46 (2 H, dd, J = 11,62, 2,53 Hz)
200	F		2-amino-6-(6-(metoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	368	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 8,43 (1 H, d, J = 2,53 Hz), 7,92 - 8,06 (2 H, m), 7,19 (2 H, s), 6,85 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 5,85 - 5,84 (1 H, m), 3,99 (2 H, dd, J = 11,24, 4,17 Hz), 3,88 (3 H, s), 3,35 - 3,47 (2 H, m), 2,86 - 3,09 (2 H, m), 2,55 (3 H, s), 1,48 (2 H, dd, J = 11,24, 2,40 Hz)
201	F		2-amino-6-(6-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-8-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	377	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 11,66 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,48 (1 H, s), 7,15 (2 H, s), 6,48 (1 H, s), 5,73 (1 H, t, J = 11,12 Hz), 4,00 (2 H, d, J = 7,83 Hz), 3,41 (2 H, t, J = 11,75 Hz), 2,89 - 3,10 (2 H, m), 2,57 (3 H, s), 1,50 (2 H, d, J = 11,12 Hz)
202	F		2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	325	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 8,38 (1 H, s), 7,32 (2 H, s), 6,08 - 6,32 (1 H, m), 4,20 (1 H, c, J = 7,58 Hz), 3,75 - 3,97 (3 H, m), 3,36 (3 H, s), 2,26 - 2,41 (1 H, m), 1,95 - 2,13 (1 H, m)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
203	F		2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	313	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,15 (2 H, s), 7,10 (2 H, s), 6,17 - 6,34 (1 H, m), 4,28 (1 H, c, J = 7,58 Hz), 3,80 - 4,04 (3 H, m), 2,59 (3 H, s), 2,35 - 2,47 (1 H, m), 1,97 - 2,15 (1 H, m)
204	F		2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	354	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 8,32 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 7,97 (1 H, dd, J = 8,59, 2,53 Hz), 7,77 (1 H, m), 6,82 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 6,24 - 6,43 (1 H, m), 5,25 (2 H, s), 4,39 (1 H, c, J = 7,66 Hz), 4,16 (1 H, t, J = 7,71 Hz), 4,00 - 4,10 (2 H, m), 3,93 (3 H, s), 2,62 (3 H, s), 2,48 - 2,59 (1 H, m), 2,13 - 2,29 (1 H, m)
205	F		2-amino-8-ciclobutil-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	297	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,25 (2 H, s a) 8,11 (1 H, s), 7,07 (2 H, s), 5,88 - 6,06 (1 H, s), 7,07 (2 H, s), 5,86 - 6,06 (1 H, m), 3,04 - 3,23 (2 H, m), 2,57 (3 H, s), 2,11 - 2,28 (2 H, m), 1,89 - 2,04 (1 H, m), 1,68 - 1,84 (1 H, m)
206	F		2-amino-8-ciclobutil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	338	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 8,43 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 8,01 (1 H, dd, J = 8,59, 2,53 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,18 (2 H, s), 6,85 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 5,84 - 6,00 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,02 - 3,19 (2 H, m), 2,55 (3 H, s), 2,13 - 2,29 (2 H, m), 1,67 - 2,01 (1 H, m), 1,66 - 1,84 (1 H, m)
207	F		2-amino-8-ciclobutil-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	347	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 11,67 (s, 1 H), 8,46 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 8,22 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,45 - 7,51 (1 H, m), 7,15 (2 H, m), 6,48 (1 H, dd, J = 3,26, 1,77 Hz), 5,87 - 6,04 (1 H, m), 3,05 - 3,22 (2 H, m), 2,56 (3 H, s), 2,16 - 2,30 (2 H, m), 1,88 - 2,04 (1 H, m), 1,67 - 1,83 (1 H, m)
208	E		2-amino-8-isopropil-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	285	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 12,86 (1 H, s a), 8,35 (1 H, s a), 8,12 - 8,24 (1 H, m), 8,11 (1 H, s), 7,04 (2 H, s), 5,86 (1 H, s a), 2,57 (3 H, s), 1,53 (6 H, d, J = 7,07 Hz)
209	E		2-amino-8-isopropil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	326	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 8,43 (1 H, d, J = 2,27 Hz) 8,01 (1 H, dd, J = 8,59, 2,53 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,17 (2 H, s), 6,85 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 5,84 (1 H, s a), 3,88 (3 H, s), 2,55 (3 H, s), 1,53 (6 H, d, J = 7,07 Hz)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
210	E		2-amino-8-isopropil-4-metil-6-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-ilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	335	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 11,67 (1 H, s a), 8,45 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 8,22 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,48 (1 H, d, J = 2,78 Hz), 7,14 (2 H, s), 6,48 (1 H, dd, J = 3,18, 1,89 Hz), 5,87 (1 H, s a), 2,57 (3 H, s), 1,55 (6 H, d, J = 6,82 Hz).
211	F		2-amino-8-ciclopropil-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	283	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 12,85 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 8,10 (1 H, s), 6,98 (2 H, s), 2,79 - 2,94 (1 H, s), 2,55 (3 H, s), 1,09 - 1,25 (2 H, m), 0,71 - 0,86 (2 H, m), 0,714 - 0,8682 H, m)
212	F		2-amino-8-ciclopropil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	324	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 8,44 (1 H, d, J = 2,53 Hz), 8,00 (1 H, dd, J = 8,59; 2,53 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,10 (2 H, s), 6,85 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 3,88 (3 H, s), 2,80 - 2,92 (1 H, m), 2,54 (3 H, s), 1,11 - 1,16 (2 H, m), 0,74 - 0,83 (2 H, m)
213	F		2-amino-8-ciclopropil-4-metil-6-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-ilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	333	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 8,46 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 8,21 (1 H, d, J = 1,77 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,42 - 7,53 (1 H, m), 7,08 (2 H, s), 6,48 (1 H, dd, J = 3,41, 1,89 Hz), 2,80 - 2,95 (1 H, m), 2,55 (3 H, s), 1,17 (2 H, c, J = 7,16 Hz), 0,75 - 0,88 (2 H, m)
214	E		6-bromo-4-metil-2-(metilamino)-8-(tetrahydrofuran-3-il)metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	353	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): δ ppm 8,11 (1 H, s), 5,54 (1 H, s a), 4,33 - 4,68 (2 H, m), 3,91 - 4,03 (1 H, m), 3,72 - 3,87 (2 H, m), 3,68 (1 H, dd, J = 8,59, 6,06 Hz), 3,06 (3 H, d, J = 4,80 Hz), 2,79 - 2,97 (1 H, m), 2,54 (3 H, s), 1,90 - 2,03 (1 H, m)
215	E		4-metil-2-(metilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-8-(tetrahydrofuran-3-il)metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	341	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 12,86 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,18 (1 H, s), 7,64 (1 H, d, J = 4,80 Hz), 4,24 - 4,55 (2 H, m), 3,76 - 3,89 (1 H, m), 3,51 - 3,70 (3 H, m), 2,87 (3 H, d, J = 4,80 Hz), 2,74 - 2,84 (1 H, m), 2,59 (3 H, s), 1,79 - 1,96 (1 H, m), 1,59 - 1,77 (1 H, m)
216	E		6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metilamino)-8-(tetrahydrofuran-3-il)metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	382	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 8,48 (1 H, d, J = 1,77 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,03 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 7,50 - 7,82 (1 H, m), 6,85 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 3,88 (3 H, s), 3,76 - 3,85 (1 H, m), 3,50 - 3,69 (3 H, m), 2,68 (3 H, d, J = 4,80 Hz), 2,72 - 2,84 (1 H, m), 2,57 (3 H, s), 1,79 - 1,95 (1 H, m), 1,59 - 1,78 (1 H, m)

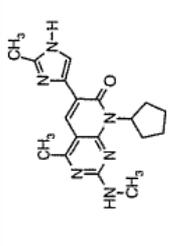
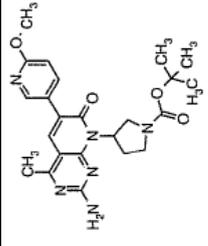
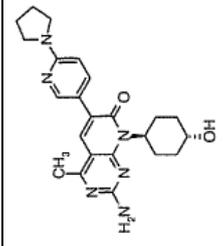
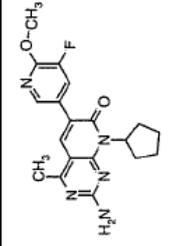
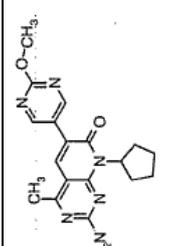
Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
217	E		4-metil-2-(metilamino)-6-(1H-pirrol-2,3-bis(piridin-5-yl)-8-((tetrahidrofuran-3-yl)methyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H))-ona	391	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 11,67 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 7,51 - 7,78 (1 H, s), 7,47 - 7,50 (1 H, s), 6,48 (1 H, dd, J = 3,28, 1,77 Hz), 4,31 - 4,56 (2 H, m), 3,77 - 3,90 (1 H, m), 3,52 - 3,73 (3 H, m), 2,83 (3 H, d, J = 4,80 Hz), 2,74 - 2,86 (1 H, m), 2,58 (3 H, s), 1,81 - 1,96 (1 H, m)
218	E		2-amino-6-bromo-4-metil-8-((tetrahidrofuran-3-yl)methyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H))-ona	339	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 8,40 (1 H, s), 7,31 (2 H, s), 4,39 (1 H, dd, J = 12,63, 7,83 Hz), 4,23 (1 H, dd, J = 12,63, 7,07 Hz), 3,82 (1 H, dt, J = 7,89, 5,68 Hz), 3,57 - 3,68 (2 H, m), 3,51 (1 H, dd, J = 8,46, 5,68 Hz), 3,33 (3 H, s), 2,67 - 2,82 (1 H, m), 1,76 - 1,89 (1 H, m), 1,54 - 1,68 (1 H, m)
219	E		2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-4-yl)-8-((tetrahidrofuran-3-yl)methyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H))-ona	327	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,18 (2 H, s), 7,07 (2 H, s), 4,45 (1 H, dd, J = 12,63, 7,83 Hz), 4,28 (1 H, dd, J = 12,63, 7,07 Hz), 3,84 (1 H, dt, J = 7,83, 5,81 Hz), 3,58 - 3,70 (2 H, m), 3,55 (1 H, dd, J = 8,34, 5,81 Hz), 2,72 - 2,85 (1 H, m), 2,59 (3 H, s), 1,77 - 1,90 (1 H, m), 1,58 - 1,70 (1 H, m)
220	E		2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-yl)-4-metil-8-((tetrahidrofuran-3-yl)methyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H))-ona	368	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 8,47 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 8,00 - 8,08 (2 H, m), 7,21 (2 H, s), 6,86 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 4,49 (1 H, dd, J = 12,51, 7,71 Hz), 4,26 (1 H, dd, J = 12,63, 7,07 Hz), 3,88 (3 H, s), 3,78 - 3,86 (1 H, m), 3,58 - 3,70 (2 H, m), 3,55 (1 H, dd, J = 8,46, 5,68 Hz), 2,71 - 2,85 (1 H, m), 2,57 (3 H, s), 1,78 - 1,91 (1 H, m), 1,59 - 1,73 (1 H, m)
221	E		2-amino-4-metil-6-(1H-pirrol-2,3-bis(piridin-5-yl)-8-((tetrahidrofuran-3-yl)methyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H))-ona	377	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 11,68 (1 H, s), 8,49 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 8,25 (1 H, d, J = 1,77 Hz), 8,05 (1 H, s), 7,45-7,52 (1 H, m), 7,17 (2 H, s), 6,48 (1 H, dd, J = 3,41, 1,89 Hz), 4,46 (1 H, dd, J = 12,51, 7,71 Hz), 4,29 (1 H, dd, J = 12,63, 6,82 Hz), 3,79 - 3,90 (1 H, m), 3,52 - 3,72 (3 H, m), 2,73 - 2,88 (1 H, m), 2,59 (3 H, s), 1,80 - 1,92 (1 H, m), 1,62 - 1,74 (1 H, m)
222	E		2-amino-6-bromo-4-metil-8-((tetrahidrofuran-2-yl)methyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H))-ona	339	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 8,39 (1 H, s), 7,30 (2 H, s), 4,47 (1 H, dd, J = 12,38, 7,83 Hz), 4,24-4,37 (1 H, m), 4,16 (1 H, dd, J = 12,38, 5,56 Hz), 3,74 - 3,84 (1 H, m), 3,55 - 3,65 (1 H, m), 2,51 (3 H, s), 1,73 - 2,02 (3 H, m), 1,60 - 1,70 (1 H, m)

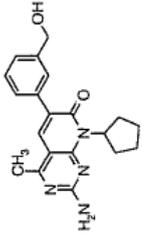
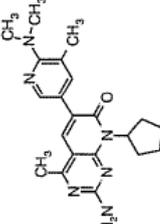
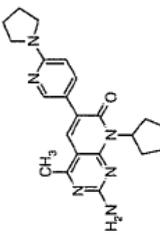
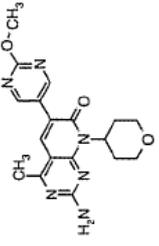
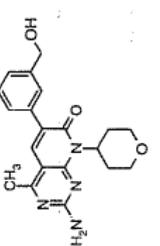
Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
223	E		2-amino-4- metil-6-(1H- pirazol-4-il)-8- ((tetrahidrofuran-2- il)metil)pirido [2,3- d]pirimidin- 7(8H)-ona	327	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 12,87 (1 H, s a), 8,35 (2 H, s a), 8,17 (1 H, s), 7,06 (2 H, s), 4,51 (1 H, dd, J = 12,38, 7,58 Hz), 4,28-4,41 (1 H, m), 4,23 (1 H, dd, J = 12,38, 6,06 Hz), 3,75-3,88 (1 H, m), 3,53 - 3,66 (1 H, m), 2,58 (3 H, s), 1,89 - 2,06 (1 H, m), 1,74-1,88 (2 H, m), 1,60-1,74 (1 H, m)
224	E		2-amino-6-(6- metoxipiridin- 3-il)-4-metil- 8- ((tetrahidrofuran-2- il)metil)pirido [2,3- d]pirimidin- 7(8H)-ona	368	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 8,47 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 7,98 - 8,08 (2 H, m), 7,19 (2 H, s), 6,86 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 4,50 (1 H, dd, J = 12,13, 7,58 Hz), 4,28 - 4,39 (1 H, m), 4,20 (1 H, dd, J = 12,25, 5,94 Hz), 3,89 (3 H, s), 3,81 (1 H, dt, J = 7,77, 5,68 Hz), 3,53 - 3,66 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 1,91-2,04 (1 H, m), 1,62-1,90 (3 H, m)
225	E		2-amino-4- metil-6-(1H- pirrolo[2,3- b]piridin-5-il)- 8- ((tetrahidrofuran-2- il)metil)pirido [2,3- d]pirimidin- 7(8H)-ona	377	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 11,67 (1 H, s a), 8,49 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 8,05 (1 H, s), 7,44 - 7,55 (1 H, m), 7,15 (2 H, s a), 6,49 (1 H, dd, J = 3,41, 1,89 Hz), 4,52 (1 H, dd, J = 12,38, 7,58 Hz), 4,30-4,45 (1 H, m), 4,23 (1 H, dd, J = 12,38, 5,81 Hz), 3,76 - 3,91 (1 H, m), 3,54 - 3,68 (1 H, m), 2,58 (3 H, s), 1,62 - 2,10 (4 H, m)
226	F		3-(2-amino-4- metil-7-oxo- 6-(1H-pirazo)-4- il)pirido[2,3- d]pirimidin- 8(7H)- il)acetidina-1- carboxilato de terc-butilo	398	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 12,90 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,16 (2 H, s), 7,08 (2 H, s), 5,51 - 5,69 (1 H, m), 4,30 (2 H, t, J = 7,96 Hz), 4,22 (2 H, t, J = 8,34 Hz), 2,58 (3 H, s), 1,41 (9 H, s)
227	F		3-(2-amino-6-(6- metoxipiridin- 3-il)-4-metil- 7- oxopirido[2,3- d]pirimidin- 8(7H)- il)acetidina-1- carboxilato de terc-butilo	439	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 8,45 (1 H, s), 8,03 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,18 (2 H, s), 6,86 (1 H, d, J = 8,34 Hz), 5,38 - 5,65 (1 H, m), 4,12 - 4,38 (4 H, m), 3,88 (3 H, s), 2,56 (3 H, s), 1,39 (9 H, s)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
228	F		3-(2-amino-4-metil-7-oxo-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-yl)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)acetidina-1-carboxilato de terc-butilo	448	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 11,69 (1 H, s), 8,48 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 8,04 (1 H, s), 7,44 - 7,53 (1 H, m), 7,17 (2 H, s), 6,48 (1 H, dd, J = 3,28, 1,77 Hz), 5,47 - 5,63 (1 H, m), 4,32 (2 H, t, J = 7,71 Hz), 4,23 (2 H, t, J = 8,34 Hz), 2,58 (3 H, s), 1,39 (9 H, s)
229	A		2-amino-6-(5-aminopirazin-2-il)-8-ciclopentil-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	338	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 1,54 - 1,66 (m, 2 H), 1,71 - 1,83 (m, 2 H), 1,98 - 2,11 (m, 2 H), 2,26 (dd, J = 11,12, 7,58 Hz, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 5,94 - 6,11 (m, 1 H), 6,56 (s, 2 H), 7,18 (s, 2 H), 7,97 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,90 (d, J = 1,52 Hz, 1 H)
230	A		2-amino-6-(6-aminopirazin-2-il)-8-ciclopentil-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	338	DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 8,90 (1 H, d, J = 1,26 Hz), 8,39 (1 H, s), 7,97 (1 H, d, J = 1,52 Hz), 7,18 (2 H, s), 6,57 (2 H, s), 5,95 - 6,11 (1 H, m), 2,55 (3 H, s), 2,25 (2 H, dd, J = 11,12, 7,58 Hz), 1,95 - 2,11 (2 H, m), 1,71 - 1,83 (2 H, m), 1,59 (2 H, dd, J = 9,98, 5,18 Hz)
231	A		2-Amino-6-(6-cloropiridin-2-il)-8-ciclopentil-4-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona	356	(CLOROFORMO-d, 400 MHz) δ ppm: 8,56 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, J = 7,83 Hz), 7,61 (1 H, t, J = 7,83 Hz), 7,16 (1 H, s), 5,80 - 6,02 (1 H, m), 5,09 - 5,25 (2 H, m), 2,61 (3 H, s), 2,25 (2 H, dd, J = 11,62, 7,58 Hz), 2,02 (2 H, dd, J = 7,71, 4,93 Hz), 1,71 - 1,86 (2 H, m), 1,55 - 1,66 (2 H, m).
232	A		8-(2-Ciclopropiletil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-metilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona	366	(CLOROFORMO-d, 400 MHz) δ ppm: 10,27 (1 H, s), 8,35 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 7,92 (1 H, dd, J = 8,59, 2,53 Hz), 7,65 (1 H, s), 6,83 (1 H, d, J = 8,84 Hz), 4,42 - 4,61 (2 H, m), 3,99 (3 H, s), 3,13 (3 H, d, J = 4,29 Hz), 2,77 (3 H, s), 1,65 (2 H, c, J = 7,16 Hz), 0,68 - 0,89 (1 H, m), 0,38 - 0,55 (2 H, m), 0,08 (2 H, c, J = 4,88 Hz).

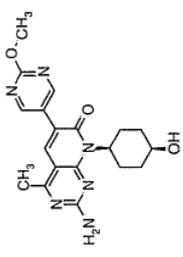
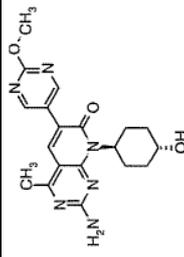
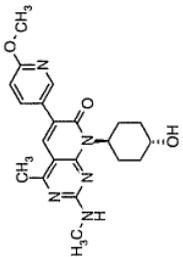
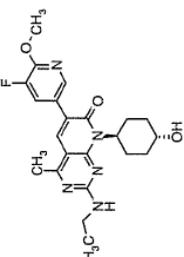
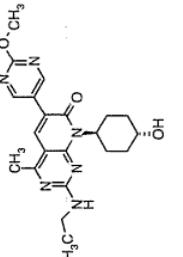
Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
233	A		2-Amino-8-(2-ciclopropil- etil)-6-(6- metoxi-piridin- 3- il)-4-metil- 8H-pirido[2,3- d]pirimidin-7- ona	352	DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 8,40 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 7,91 - 8,05 (2 H, m), 7,09 (2 H, s), 6,79 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 4,24 - 4,40 (2 H, m), 3,82 (3 H, s), 2,50 (3 H, s), 1,46 (2 H, c, J = 7,07 Hz), 0,59 - 0,77 (1 H, m), 0,27 - 0,39 (2 H, m), -0,01 (2 H, d, J = 4,55 Hz)
234	A		8-Ciclopentil- 4-metil-2- metilamino-6- (1-metil-1H- pirazol-4-il)- 8H-pirido[2,3- d]pirimidin-7- ona	339	(CLOROFORMO-d, 400 MHz) δ ppm: 8,28 (1 H, s), 7,87 (2 H, s), 5,99 - 6,26 (1 H, m), 5,24 (1 H, d, J = 3,03 Hz), 3,95 (3 H, s), 3,08 (3 H, d, J = 5,05 Hz), 2,62 (3 H, s), 2,44 (2 H, s), 2,02 - 2,21 (2 H, m), 1,78 - 1,95 (2 H, m), 1,65 - 1,77 (2 H, m)
235	A		2-Amino-8- ciclo-pentil-4- metil-6-(1- metil-1H- pirazol-4-il)- 8H-pirido[2,3- d]pirimidin-7- ona	325	(CLOROFORMO-d, 400 MHz) δ ppm: 8,28 (1 H, s), 7,87 (2 H, s), 6,04 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 5,11 (2 H, s), 3,95 (3 H, s), 2,64 (3 H, s), 2,34 (2 H, dd, J = 11,49, 7,20 Hz), 2,03 - 2,17 (2 H, m), 1,80 - 1,96 (2 H, m), 1,65 - 1,77 (2 H, m)
236	A		8-Ciclopentil- 6-[1-(2,2- difluoro-etil)- 1H-pirazol-4- il]-4-metil-2- metilamino- 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7- ona	389	(CLOROFORMO-d, 400 MHz) δ ppm: 8,30 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 5,84 - 6,30 (2 H, m), 5,19 (1 H, s), 4,29 - 4,55 (2 H, m), 3,00 (3 H, d, J = 5,05 Hz), 2,54 (3 H, s), 2,37 (2 H, s), 1,94 - 2,09 (2 H, m), 1,74 - 1,89 (2 H, m), 1,58 - 1,69 (2 H, m)
237	A		2-Amino-8- ciclo-pentil-6- [1-(2,2- difluoro-etil)- 1H- pirazol-4- il]-4-metil-8H- pirido[2,3- d]pirimidin-7- ona	375	(CLOROFORMO-d, 400 MHz) δ ppm: 8,38 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 5,89 - 6,34 (2 H, m), 5,13 (2 H, s), 4,35 - 4,60 (2 H, m), 2,64 (3 H, s), 2,24 - 2,45 (2 H, m), 2,04 - 2,21 (2 H, m), 1,80 - 1,96 (2 H, m), 1,66 - 1,79 (2 H, m)
238	E		2-Amino-8-(2- amino-etil)- 6- (6-metoxi- piridin-3-il)-4- metil-8H- pirido[2,3- d]pirimidin-7- ona	327	DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 8,48 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 7,92 - 8,08 (2 H, m), 7,17 (2 H, s), 6,86 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 4,33 (2 H, t, J = 6,82 Hz), 3,88 (3 H, s), 2,84 (2 H, t, J = 6,82 Hz), 2,57 (2 H, s), 1,88 (3 H, s)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
239	E		8-(2-Amino-etil)-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona	341	DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 8,48 (1 H, s), 7,94 - 8,10 (2 H, m), 7,70 (1 H, s), 6,85 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 4,25 - 4,49 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 2,89 (5 H, d, J = 4,80 Hz), 2,54 - 2,66 (3 H, m)
240	Similar al Ejemplo 31		2-Amino-8-ciclo-pentil-6-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona	383	DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 8,37 (1 H, s), 8,12 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 7,05 (2 H, s), 5,96 - 6,11 (1 H, m), 4,72 (1 H, s), 4,03 (2 H, s), 2,58 (3 H, s), 2,15 - 2,31 (2 H, m), 1,96 - 2,09 (2 H, m), 1,68 - 1,82 (2 H, m), 1,54 - 1,65 (2 H, m), 1,07 (6 H, s)
241	E		2-Amino-8-isobutil-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona	340	DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 8,47 (1 H, d, J = 2,53 Hz), 7,98 - 8,07 (2 H, m), 7,15 (2 H, s a), 6,86 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 4,17 (2 H, d, J = 7,33 Hz), 3,88 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 2,16 - 2,30 (1 H, m), 0,87 (6 H, d, J = 6,82 Hz)
242	E		2-Amino-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-8-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona	382	DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 8,47 (1 H, d, J = 2,53 Hz), 7,99 - 8,09 (2 H, m), 7,18 (2 H, s), 6,86 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 7,07 Hz), 3,88 (3 H, s), 3,77 - 3,86 (2 H, m), 3,20 (2 H, dt, J = 11,43, 2,15 Hz), 2,56 (3 H, s), 2,05 - 2,17 (1 H, m), 1,30 - 1,51 (4 H, m)
243	E		2-Amino-8-(4-fluoro-tetrahidro-piran-4-ilmetil)-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona	400	DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 8,47 (1 H, d, J = 2,53 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,03 (1 H, dd, J = 8,59, 2,53 Hz), 7,22 (2 H, s a), 6,87 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 4,66 (2 H, d, J = 18,19 Hz), 3,89 (3 H, s), 3,69 - 3,76 (2 H, m), 3,45 - 3,54 (2 H, m, J = 11,37, 11,37, 1,52 Hz), 2,57 (3 H, s), 1,74 - 1,94 (2 H, m), 1,59 - 1,73 (2 H, m)
244	E		2-Amino-8-(2-fluoro-2-metil-propil)-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona	358	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm: 8,47 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,02 (1 H, dd, J = 8,72, 2,40 Hz), 7,19 (2 H, s), 6,86 (1 H, d, J = 8,84 Hz), 4,64 (2 H, d, J = 17,94 Hz), 3,88 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 1,37 (3 H, s), 1,31 (3 H, s)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
245	C		8-Ciclopentil- 4-metil-2-metilamino-6- (2-metil-1H-imidazol-4-il)- 8H-pirido[2,3- d]pirimidin-7-ona	339	(ETANOL-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 8,41 (1 H, s), 7,74 (1 H, s), 6,09 - 6,22 (1 H, m), 5,50 (1 H, s), 3,01 (3 H, s), 2,65 (3 H, s), 2,47 (5 H, s), 2,12 (2 H, dd, J = 7,96, 5,43 Hz), 1,82 - 1,94 (2 H, m), 1,67 - 1,79 (2 H, m)
246	F		éster terc-butílico del ácido 3-[(2- Amino-6-(6- metoxipiridin- 3-il)-4-metil-7- oxo-7H- pirido[2,3- d]pirimidin-8- il]pirrolidina- 1- carboxílico		(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 8,43 (1 H, d, J = 2,53 Hz), 7,94 - 8,07 (2 H, m), 7,21 (2 H, s a), 6,85 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 6,16 - 6,31 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,76 (1 H, t, J = 9,09 Hz), 3,59 - 3,71 (1 H, m), 3,51 (1 H, t, J = 9,60 Hz), 2,63 - 2,76 (1 H, m), 2,56 (3 H, s), 2,06 (1 H, d, J = 14,15 Hz), 1,40 (9 H, d, J = 12,13 Hz) (un protón está bajo máximo de agua)
253	G		2-amino-8- (trans-4- hidroxiciclohexil)-4-metil-6- (6-pirrolidin-1- ilpiridin-3- il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona	421	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ ppm: 1,24 - 1,35 (m, 2 H), 1,48 (d, J = 11,81 Hz, 2 H), 1,88 - 1,98 (m, 6 H), 3,33 - 3,43 (m, 4 H), 4,80 - 4,88 (m, 1 H), 6,46 (d, J = 8,52 Hz, 1 H), 6,92 (s a, 2 H), 7,78 (dd, J = 8,93, 2,33 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 1,65 Hz, 1 H). Tres residuos alifáticos y uno de metilo no visibles debido a solapamiento con resonancias de disolvente y agua
254	G		2-amino-8- ciclopentil-6- (5-fluoro-6- metoxipiridin- 3-il)- 4- metilpirido[2,3- d]pirimidin- 7(8H)-ona	370	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ ppm: 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,69 - 1,82 (m, 2 H), 1,92 - 2,06 (m, 2 H), 2,14 - 2,25 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 5,96 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,04 (s a, 2 H), 7,96 (d, J = 11,81 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 1,65 Hz, 1 H). Un residuo de metilo no visible debido a solapamiento con resonancia de disolvente.
255	G		2-amino-8- ciclopentil-6- (2-metoxipiridin-5-il)-4- metilpirido[2,3- d]pirimidin- 7(8H)-ona	353	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ ppm: 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,69 - 1,81 (m, 2 H), 1,93 - 2,06 (m, 2 H), 2,12 - 2,26 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 5,91 - 5,99 (m, 1 H), 7,05 (s a, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,84 (s, 2 H). Un residuo de metilo no visible debido a solapamiento con resonancia de disolvente.

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
256	G		2-amino-8-ciclopentil-6-[3-(hidroximetil)fenil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	351	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ ppm: 1,58 (s a, 2 H), 1,75 (d, J = 9,61 Hz, 2 H), 1,99 (s a, 2 H), 2,14 - 2,26 (m, 2 H), 4,53 (d, J = 5,49 Hz, 2 H), 5,31 - 5,38 (m, 1 H), 5,90 - 6,03 (m, 1 H), 6,98 (s a, 2 H), 7,27 (d, J = 7,69 Hz, 1 H), 7,35 (t, J = 7,69 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,42 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H). Un residuo de metilo no visible debido a solapamiento con resonancia de disolvente.
257	G		2-amino-8-ciclopentil-6-[6-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	379	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ ppm: 1,52 - 1,63 (m, 2 H), 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,14 - 2,24 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,80 (s, 6 H), 5,95 (quin, 1 H), 6,96 (d, J = 1,37 Hz, 2 H), 7,72 (d, J = 1,92 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 2,20 Hz, 1 H). Un residuo de metilo no visible debido a solapamiento con resonancia de disolvente.
258	G		2-amino-8-ciclopentil-4-metil-6-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	391	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ ppm: 1,52 - 1,63 (m, 2 H), 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,88 - 1,98 (m, 4 H), 1,96 - 2,05 (m, 2 H), 2,16 - 2,25 (m, 2 H), 3,37 (s a, 2 H), 5,95 (m, 1 H), 6,47 (d, J = 9,06 Hz, 1 H), 6,89 (s a, 2 H), 7,80 (d, J = 9,06 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H). Dos protones alifáticos y un residuo de metilo no visibles debido al solapamiento con resonancias de disolvente y agua.
259	G		2-amino-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	369	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ ppm: 1,49 (d, J = 13,46 Hz, 2 H), 2,99 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,97 - 4,02 (m, 2 H), 5,60 - 5,78 (m, 1 H), 7,19 (s, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,88 (s, 2 H). Un residuo de metilo y dos protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con resonancia de disolvente.
260	G		2-amino-6-[3-(hidroximetil)fenil]-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	367	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ ppm: 1,48 (d, J = 11,26 Hz, 2 H), 2,87 - 3,07 (m, 2 H), 4,00 (dd, J = 11,54, 4,12 Hz, 2 H), 4,54 (d, J = 5,22 Hz, 2 H), 5,12 - 5,30 (m, 1 H), 5,66 - 5,73 (m, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 7,29 (d, J = 7,69 Hz, 1 H), 7,35 (t, J = 7,55 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,69 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H). Un residuo de metilo y dos protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con resonancia de disolvente.

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
261	G		2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-yl)-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	409	(DMSO-d6, 500 MHz) δ ppm: 1,29 (c, J = 13,00 Hz, 2 H), 1,48 (d, J = 10,16 Hz, 2 H), 1,92 (d, J = 12,36 Hz, 2 H), 4,24 (s, 4 H), 4,84 (s, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 6,85 (d, J = 8,52 Hz, 1 H), 6,96 (s, 2 H), 7,09 (dd, J = 8,52, 1,92 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 1,92 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H). Un residuo de metilo y tres protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con resonancia de disolvente.
262	G		2-amino-8-ciclohexil-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	369	(DMSO-d6, 500 MHz) δ ppm: 1,48 - 1,65 (m, 2 H), 1,68 - 1,82 (m, 2 H), 1,91 - 2,09 (m, 2 H), 2,12 - 2,28 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 5,92 - 5,98 (m, 1 H), 6,98 (s, 2 H), 7,16 (t, J = 8,93 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,97 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 13,19, 1,92 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H). Un residuo de metilo no visible debido al solapamiento con resonancias de disolvente y agua.
265	F		2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-yl)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-yl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	386	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 8,28 - 8,36 (1 H, m), 8,08 (1 H, s), 8,01 (1 H, dd, J = 12,13, 2,02 Hz), 7,25 (2 H, s), 5,57 - 5,82 (1 H, m), 4,00 - 4,05 (2 H, m), 3,98 (3 H, s), 3,40 (2 H, t, J = 11,37 Hz), 2,87 - 3,07 (2 H, m), 2,57 (3 H, s), 1,48 (2 H, d, J = 9,60 Hz)
266	E		2-amino-8-isopropil-6-(2-metoxipirimidin-5-yl)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	327	(CLOROFORMO-d, 400 MHz) δ ppm: 8,80 (2 H, s), 7,75 (1 H, s), 5,75 - 6,00 (1 H, m), 5,58 (2 H, s, a), 4,06 (3 H, s), 2,66 (3 H, s), 1,61 (6 H, d, J = 6,82 Hz)
268	Similar al Ejemplo 60		2-amino-6-(2-hidroxi-pirimidin-5-yl)-8-isopropil-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	313	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 12,12 (1 H, s, a), 8,63 (2 H, s, a), 8,09 (1 H, s), 7,19 (2 H, s, a), 5,48 - 6,13 (1 H, m), 2,55 (3 H, s), 1,51 (6 H, d, J = 6,82 Hz)
271	F		2-amino-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metil-6-(quinolin-3-yl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	402	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,24 - 1,38 (m, 2 H), 1,51 - 1,60 (m, 2 H), 1,92 - 1,99 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,68 - 2,92 (m, 2 H), 3,49 - 3,66 (m, 1 H), 4,47 - 4,85 (m, 1 H), 5,24 - 5,68 (m, 1 H), 7,25 (s, 2 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,73 - 7,79 (m, 1 H), 8,00 - 8,06 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 9,16 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
272	F		2-amino-8-(cis-4-hidroxiciclohexil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7-(8H)-ona	383	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,21 - 1,31 (m, 2 H), 1,45 - 1,56 (m, 2 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,96 - 3,08 (m, 2 H), 3,85 - 3,91 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,32 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 5,41 - 5,52 (m, 1 H), 7,19 (s, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,89 (s, 2 H)
273 (Compuesto de referencia)	F		2-amino-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	383	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,23 - 1,34 (m, 2 H), 1,47 - 1,57 (m, 2 H), 1,88 - 1,98 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,71 - 2,82 (m, 2 H), 3,47 - 3,59 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,60 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 5,17 - 5,73 (m, 1 H), 7,22 (s, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,87 (s, 2 H)
274 (Compuesto de referencia)	A		8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	396	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,25 - 1,35 (m, 2 H), 1,47 - 1,59 (m, 2 H), 1,89 - 2,00 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,69 - 2,79 (m, 2 H), 2,85 - 2,95 (m, 3 H), 3,43 - 3,52 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 4,63 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 5,04 - 5,91 (m, 1 H), 6,84 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 4,55 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,98 - 8,03 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H)
276 (Compuesto de referencia)	A		2-(etilamino)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	428	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,15 - 1,21 (m, 3 H), 1,23 - 1,35 (m, 2 H), 1,49 - 1,60 (m, 2 H), 1,90 - 1,99 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,69 - 3,03 (m, 2 H), 3,34 - 3,42 (m, 2 H), 3,43 - 3,54 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 4,64 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 5,11 - 5,66 (m, 1 H), 7,85 (t, J = 5,68 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 12,13 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H)
277 (Compuesto de referencia)	A		2-(etilamino)-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	411	(DMSO-d6, 300 MHz) δ ppm: 1,18 (t, J = 6,97 Hz, 3 H), 1,23 - 1,38 (m, 2 H), 1,45 - 1,61 (m, 2 H), 1,88 - 2,03 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,67 - 3,06 (m, 2 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 3,44 - 3,58 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,64 (d, J = 4,14 Hz, 1 H), 5,15 - 5,56 (m, 1 H), 7,84 - 7,92 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,89 (s, 2 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
278	Similar al Ejemplo 85		2-amino-N-(1- etil-1H-pirazol- 5-il)-8-(trans- 4- hidroxiciclohexil)-4-metil-7-oxo-7,8- dihidropirido [2,3-d] pirimidina-6- carboxamida	412	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,31 (d, J = 14,65 Hz, 4 H), 1,38 (t, J = 7,20 Hz, 3 H), 1,57 (d, J = 11,87 Hz, 2 H), 1,96 (d, J = 12,13 Hz, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 3,13 - 3,23 (m, 1 H), 4,05 - 4,16 (m, 2 H), 4,64 (s, 1 H), 6,43 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 14,65 Hz, 2 H), 8,79 (s, 1 H), 12,01 (s, 1 H)
279	Similar al Ejemplo 85		2-amino-8- isopropil-4- metil-7-oxo-N- 1H-pirazol- 5-il-7,8- dihidropirido[2,3-d] pirimidina-6- carboxamida	328	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,57 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,62 (s, 3 H), 5,90 (s a, 1 H), 6,66 (t, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,71 (s a, 2 H), 8,80 (s, 1 H), 11,92 (s, 1 H), 12,48 (s a, 1 H)
280	Similar al Ejemplo 85		2-amino-N-(1- etil-1H- pirazol- 5-il)-8- isopropil-4- metil-7-oxo-7,8- dihidropirido[2,3-d] pirimidina-6- carboxamida	356	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,38 (t, J = 7,20 Hz, 3 H), 1,58 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,63 (s, 3 H), 4,10 (c, J = 7,33 Hz, 2 H), 5,89 (s a, 1 H), 6,45 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 15,41 Hz, 2 H), 8,80 (s, 1 H), 12,14 (s, 1 H)
281 (Compuesto de referencia)	Similar al Ejemplo 85		8-ciclopropetil- N-[(1-etil-1H- pirazol-4- il)metil]-4- metil-2- (metilamino)- 7-oxo-7,8- dihidropirido[2,3-d] pirimidina-6- carboxamida	410	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,35 (t, J = 7,20 Hz, 3 H), 1,48 - 1,69 (m, 2 H), 1,71 - 1,86 (m, 2 H), 1,89 - 2,09 (m, 2 H), 2,12 - 2,39 (m, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 2,64 (s, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 4,09 (c, J = 7,33 Hz, 2 H), 4,35 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 5,88 - 6,06 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,84 - 7,97 (m, 0,3 H), 8,14 (c, J = 4,38 Hz, 0,7 H), 8,71 (s, 1 H), 9,48 - 9,73 (m, 1 H)
282	Similar al Ejemplo 85		8-ciclopropetil-4- metil-2- (metilamino)- 7-oxo-N- piridin-2-il-7,8- dihidropirido[2,3-d] pirimidina-6- carboxamida	379	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,62 - 1,79 (m, 2 H), 1,82 - 1,95 (m, 2 H), 1,99 - 2,18 (m, 2 H), 2,23 - 2,47 (m, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 2,74 (s, 1 H), 2,96 - 3,03 (m, 3 H), 5,99 - 6,26 (m, 1 H), 7,12 - 7,28 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,08 - 8,17 (m, 0,3 H), 8,22 - 8,37 (m, 1,7 H), 8,41 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 12,33 (s, 1 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
283	Similar al Ejemplo 85		8-ciclopentil- N-isoxazol-3-il-4-metil-2- (metilamino)-7-oxo-7,8- dihidropirido[2,3-d] pirimidina-6- carboxamida	369	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,49 - 1,73 (m, 2 H), 1,76 - 1,90 (m, 2 H), 1,95 - 2,12 (m, 2 H), 2,18 - 2,39 (m, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 2,68 (s, 1 H), 2,91 - 2,98 (m, 3 H), 5,94 - 6,12 (m, 1 H), 7,08 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,13 (m, 0,3 H), 8,35 (c, J = 4,38 Hz, 0,7 H), 8,81 (s, 1 H), 8,88 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 12,31 (s, 1 H)
286	I		2-amino-8- [trans-4-(2- hidroxi) ciclohexil]-6- (6- metoxipiridin-3-il)-4- metilpirido [2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	426	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,21 - 1,31 (m, 2 H), 1,53 - 1,60 (m, 2 H), 2,07 - 2,14 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,69 - 2,90 (m, 2 H), 3,45 - 3,50 (m, 5 H), 3,88 (s, 3 H), 4,56 (t, J = 5,43 Hz, 1 H), 5,32 - 5,53 (m, 1 H), 6,84 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,15 (s a, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 8,00 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)
287	I		2-amino-8- [trans-4-(2- hidroxi) ciclohexil]-6- (2- metoxipiridin-5-il)-4- metilpirido [2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona	427	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,20 - 1,31 (m, 2 H), 1,53 - 1,60 (m, 2 H), 2,06 - 2,14 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,66 - 2,86 (m, 2 H), 3,45 - 3,56 (m, 5 H), 3,95 (s, 3 H), 4,54 (t, 1 H), 5,31 - 5,53 (m, 1 H), 7,22 (s a, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,88 (s, 2 H)
288	I		2-amino-6-(5- fluoro-6- metoxipiridin- 3-il)-8-[trans-4-(2- hidroxi) ciclohexil]-4- metilpirido [2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona	444	(DMSO-d6, 300 MHz) δ ppm: 1,15 - 1,35 (m, 2 H), 1,49 - 1,63 (m, 2 H), 2,06 - 2,16 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,70 - 2,92 (m, 2 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 3,43 - 3,53 (m, 4 H), 3,98 (s, 3 H), 4,56 (t, 1 H), 5,30 - 5,58 (m, 1 H), 7,21 (s a, 2 H), 8,00 (dd, J = 12,34, 1, Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 1,88 Hz, 1 H)
289	I		2-amino-8- [trans-4-(2- hidroxi) ciclohexil]-4- metil-6- quinolin-3- ilpirido[2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona	446	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,21 - 1,35 (m, 2 H), 1,57 - 1,66 (m, 2 H), 2,07 - 2,18 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,73 - 2,95 (m, 2 H), 3,40 - 3,53 (m, 5 H), 4,57 (t, J = 5,18 Hz, 1 H), 5,37 - 5,60 (m, 1 H), 7,25 (s a, 2 H), 7,63 (t, J = 6,95 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 8,03 (t, J = 7,07 Hz, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 9,17 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
290	I		2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxiatoxi) ciclohexil]-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona	385	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,20 - 1,37 (m, 2 H), 1,50 - 1,61 (m, 2 H), 2,07 - 2,18 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,69 - 2,93 (m, 2 H), 3,36 - 3,45 (m, 1 H), 3,45 - 3,54 (m, 4 H), 4,56 (t, J = 5,31 Hz, 1 H), 5,35 - 5,58 (m, 1 H), 7,03 (s a, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,13 (s a, 1 H), 8,34 (s a, 1 H), 12,85 (s a, 1 H)
291	I		2-amino-6-bromo-8-[trans-4-(2-hidroxiatoxi) ciclohexil]-4-metilpirido [2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona	397, 399	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,17 - 1,30 (m, 2 H), 1,51 - 1,59 (m, 2 H), 2,07 - 2,14 (m, 2 H), 2,49 (s a, 3 H), 2,63 - 2,76 (m, 2 H), 3,35 - 3,41 (m, 1 H), 3,45 - 3,52 (m, 4 H), 4,56 (t, 1 H), 5,33 - 5,55 (m, 1 H), 7,26 (s a, 2 H), 8,35 (s, 1 H)
292	I		2-amino-6-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-8-[trans-4-(2-hidroxiatoxi) ciclohexil]-4-metilpirido [2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona	439	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,19 - 1,32 (m, 2 H), 1,51 - 1,60 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,67 - 2,88 (m, 2 H), 3,05 (s, 6 H), 3,40 - 3,52 (m, 5 H), 4,56 (t, J = 5,43 Hz, 1 H), 5,31 - 5,54 (m, 1 H), 6,65 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,07 (s a, 2 H), 7,84 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 2,53 Hz, 1 H)
293	I		2-amino-8-[cis-4-(2-hidroxiatoxi) ciclohexil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metilpirido [2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona	427	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,21 - 1,34 (m, 2 H), 1,38 - 1,50 (m, 2 H), 1,90 - 2,05 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,88 - 3,12 (m, 2 H), 3,42 (t, J = 5,18 Hz, 2 H), 3,58 (d, J = 5,81 Hz, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 4,54 - 4,76 (m, 1 H), 5,36 - 5,59 (m, 1 H), 7,04 - 7,38 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,88 (s, 2 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
294	I		2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-yl)-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi) ciclohexil]-4-metilpirrido [2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona	444	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,22 - 1,35 (m, 2 H), 1,37 - 1,51 (m, 2 H), 1,96 - 2,05 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,88 - 3,12 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 5,18 Hz, 2 H), 3,51 - 3,63 (m, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 4,54 - 4,78 (m, 1 H), 5,35 - 5,57 (m, 1 H), 7,04 - 7,27 (m, 2 H), 8,01 (dd, J = 12,25, 1,89 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 1,77 Hz, 1 H),
295	I		2-amino-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi) ciclohexil]-4-metil-6-quinolin-3-ipirido[2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona	446	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,39 - 1,52 (m, 2 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,91 - 3,14 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 5,05 Hz, 2 H), 3,52 - 3,65 (m, 3 H), 4,51 - 4,75 (m, 1 H), 5,41 - 5,61 (m, 1 H), 7,07 - 7,31 (m, 2 H), 7,62 (t, J = 7,96 Hz, 1 H), 7,76 (dt, J = 7,64, 1,39 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 9,16 (d, J = 2,02 Hz, 1 H),
296	I		2-amino-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi) ciclohexil]-4-metil-6-(1H-pirazol-4-yl)pirido[2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona	385	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,22 - 1,31 (m, 2 H), 1,41 - 1,51 (m, 2 H), 1,96 - 2,05 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,91 - 3,13 (m, 2 H), 3,44 (t, J = 5,18 Hz, 2 H), 3,57 - 3,62 (m, 3 H), 4,57 - 4,79 (m, 1 H), 5,37 - 5,56 (m, 1 H), 6,83 - 7,06 (m, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 12,85 (s a, 1 H)
297	I		2-(trans-amino-6-bromo-4-metil-7-oxopirido [2,3-d] pirimidin-8(7H)-il)ciclohexiloxi)acetato de metilo	425	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,18 - 1,35 (m, 2 H), 1,55 (d, J = 11,37 Hz, 2 H), 2,13 (d, J = 10,36 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,18 (s, 2 H), 5,47 (s a, 1 H), 7,27 (s a, 2 H), 8,35 (s, 1 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
298	I		(trans-4-[2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-yl)-4-metil-7-oxopiridil]ciclohexil)oxi)acetato de metilo	472,2	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,21 - 1,40 (m, 2 H), 1,58 (d, J = 10,36 Hz, 2 H), 2,14 (d, J = 9,85 Hz, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,69 - 2,87 (m, 2 H), 3,46 (dd, J = 13,26, 8,97 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,18 (s, 2 H), 5,47 (s, 1 H), 7,22 (s, 2 H), 8,01 (dd, J = 12,25, 1,89 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
299	I		2-((trans-4-[2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-yl)-4-metil-7-oxopiridil]ciclohexil)oxi)acetamida	457,2	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,27 - 1,46 (m, 2 H), 1,64 (d, J = 10,61 Hz, 2 H), 2,22 (d, J = 10,61 Hz, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,85 (s, 2 H), 3,44 - 3,64 (m, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 5,52 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,28 (s, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 8,07 (dd, J = 12,25, 1,89 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
300	I		2-amino-8-(trans-4-((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)ciclohexil)-6-(6-metoxipiridin-3-yl)-4-metilpiridil]ciclohexil]oxi)acetamida	456	(CLOROFORMO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,45 (m, 2 H), 1,71 (m, 2 H), 2,15 - 2,26 (m, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,68 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 2,82 (s, 2 H), 3,44 (m, 1 H), 3,57 - 3,75 (m, 4 H), 3,87 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 5,51 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
301	I		2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxiopropil)oxi)ciclohexil]metil-6-(1H-pirazol-3-yl)piridil]ciclohexil]oxi)acetamida	385	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,20 - 1,35 (m, 2 H), 1,54 - 1,61 (m, 2 H), 2,09 - 2,16 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,71 - 2,93 (m, 2 H), 3,46 - 3,53 (m, 5 H), 4,57 (t, 1 H), 5,33 - 5,56 (m, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,19 (s, 2 H), 7,49 - 7,66 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 12,95 - 13,12 (m, 1 H)

Compuesto	Procedimien-to de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
302	I		2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi) ciclohexil]-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7-(8H)-ona	399	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1,18 - 1,34 (m, 2 H), 1,47 - 1,59 (m, 2 H), 2,06 - 2,16 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,69 - 2,92 (m, 2 H), 3,44 - 3,53 (m, 5 H), 3,86 (s, 3 H), 4,58 (t, J = 5,18 Hz, 1 H), 5,34 - 5,57 (m, 1 H), 7,05 (s, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H)
303	I		2-((cis-4-[2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8-(7H)-il]ciclohexil) ox)acetamida	439	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1,29 - 1,37 (m, 2 H), 1,38 - 1,51 (m, 2 H), 1,99 - 2,11 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,83 - 3,08 (m, 2 H), 3,58 - 3,67 (m, 1 H), 3,82 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 5,41 - 5,66 (m, 1 H), 6,84 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,06 - 7,24 (m, 3 H), 7,38 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,00 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 2,53 Hz, 1 H)
304	I		2-((cis-4-[2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8-(7H)-il]ciclohexil) ox)acetamida	457	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1,24 - 1,39 (m, 2 H), 1,39 - 1,53 (m, 2 H), 1,95 - 2,15 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,81 - 3,12 (m, 2 H), 3,56 - 3,69 (m, 1 H), 3,82 (s, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 5,36 - 5,67 (m, 1 H), 7,02 - 7,29 (m, 3 H), 7,38 (s, 1 H), 8,00 (dd, J = 12,13, 1,77 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
305	I		2-((cis-4-[2-amino-4-metil-7-oxo-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-8-(7H)-il]ciclohexil) ox)acetamida,	398	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1,26 - 1,37 (m, 2 H), 1,39 - 1,52 (m, 2 H), 2,00 - 2,11 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,89 - 3,09 (m, 2 H), 3,62 - 3,69 (m, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 5,46 - 5,68 (m, 1 H), 7,01 (s, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 12,85 (s, 1 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
306	I		2-((cis-4-[2-amino-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8-(7H)-il]ciclohexil]oxi)acetamida	412	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,27 - 1,35 (m, 2 H), 1,40 - 1,50 (m, 2 H), 1,99 - 2,10 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,86 - 3,07 (m, 2 H), 3,63 - 3,70 (m, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 5,45 - 5,73 (m, 1 H), 7,03 (s, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 12,13 Hz, 2 H), 8,31 (s, 1 H)
307	I		2-((cis-4-[2-amino-6-(2-metoxipiridin-5-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8-(7H)-il]ciclohexil]oxi)acetamida;	440	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,28 - 1,38 (m, 2 H), 1,38 - 1,51 (m, 2 H), 1,98 - 2,12 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,84 - 3,06 (m, 2 H), 3,57 - 3,67 (m, 1 H), 3,82 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 5,41 - 5,63 (m, 1 H), 7,00 - 7,29 (m, 3 H), 7,39 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,88 (s, 2 H)
308	I		2-((cis-4-[2-amino-4-metil-7-oxo-6-quinolin-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-8-(7H)-il]ciclohexil]oxi)acetamida	459	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,33 - 1,41 (m, 2 H), 1,41 - 1,53 (m, 2 H), 2,07 (dd, J = 12,51, 0,88 Hz, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,90 - 3,11 (m, 2 H), 3,61 - 3,69 (m, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 5,48 - 5,69 (m, 1 H), 7,10 - 7,32 (m, 3 H), 7,39 (s, 1 H), 7,63 (t, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,76 (ddd, J = 8,40, 7,01, 1,26 Hz, 1 H), 8,04 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 9,16 (d, J = 2,02 Hz, 1 H)
309	I		2-((trans-4-[2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8-(7H)-il]ciclohexil]oxi)acetamida	439	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,25 - 1,39 (m, 2 H), 1,50 - 1,62 (m, 2 H), 2,10 - 2,20 (m, 2 H), 2,39 - 2,45 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 3,38 - 3,50 (m, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 5,30 - 5,53 (m, 1 H), 6,84 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,16 (s, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,98 - 8,02 (m, 1 H), 8,41 - 8,45 (m, 1 H)

Compuesto	Procedimien-to de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
310	I		2-({trans-4-[2-amino-4-metil-7-oxo-6-quinolin-3-ilpirido[2,3-d]pirimidin-8-(7H)-il]ciclohexil]oxi}acetamida	459	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,27 - 1,41 (m, 2 H), 1,58 - 1,68 (m, 2 H), 2,10 - 2,23 (m, 2 H), 2,29 - 2,38 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 3,58 - 3,69 (m, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 5,37 - 5,60 (m, 1 H), 7,10 (s a, 1 H), 7,26 (s a, 3 H), 7,64 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,04 (t, J = 7,45 Hz, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H)
311	I		2-({trans-4-[2-amino-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8-(7H)-il]ciclohexil]oxi}acetamida	440,2	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,34 - 1,46 (m, 2 H), 1,61 - 1,72 (m, 2 H), 2,16 - 2,28 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,80 - 3,02 (m, 2 H), 3,45 - 3,60 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 5,39 - 5,61 (m, 1 H), 7,17 (s a, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 3 H), 8,21 (s, 1 H), 8,97 (s, 2 H)
312	I		2-({trans-4-[2-amino-4-metil-7-oxo-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-8-(7H)-il]ciclohexil]oxi}acetamida	398,2	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,27 - 1,40 (m, 2 H), 1,50 - 1,61 (m, 2 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,72 - 2,88 (m, 2 H), 3,39 - 3,54 (m, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 5,48 (s a, 2 H), 7,05 (s a, 2 H), 7,41 (s a, 2 H), 8,12 (s, 2 H), 8,34 (s a, 1 H)
313	I		2-({trans-4-[2-amino-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8-(7H)-il]ciclohexil]oxi}acetamida	412,2	(DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm: 1,26 - 1,39 (m, 2 H), 1,47 - 1,61 (m, 2 H), 2,09 - 2,19 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,71 - 2,91 (m, 2 H), 3,37 - 3,55 (m, 1 H), 3,85 (s, 5 H), 5,17 - 5,88 (m, 1 H), 7,01 - 7,14 (m, 3 H), 7,27 (s a, 1 H), 8,08 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,33 (s, 1 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
314	I		2-amino-8-[(trans-3-(2-hidroxiatoxi) ciclobutil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	398,2	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ ppm 2,18 - 2,33 (m, J = 10,46, 10,46 Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 3,12 - 3,25 (m, 2 H), 3,36 (c, J = 5,34 Hz, 2 H), 3,54 (c, J = 5,34 Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,35 - 4,45 (m, 1 H), 4,63 (t, J = 5,37 Hz, 1 H), 6,15 - 6,31 (m, J = 8,67, 8,67 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 8,67 Hz, 1 H), 7,22 (s, 2 H), 7,96 - 8,07 - (m, 2 H), 8,44 (d, J = 2,45 Hz, 1 H)
315	I		2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-8-[(trans-3-(2-hidroxiatoxi) ciclobutil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	416,2	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ ppm 2,27 (t, J = 10,46 Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 3,10 - 3,26 (m, 2 H), 3,36 (c, J = 5,18 Hz, 2 H), 3,54 (c, J = 5,40 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 4,33 - 4,44 (m, 1 H), 4,63 (t, J = 5,46 Hz, 1 H), 6,13 - 6,31 (m, 1 H), J = 8,85 Hz, 1 H), 7,27 (s, 2 H), 8,02 (dd, J = 12,15, 1,98 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 1,88 Hz, 1 H)
316	I		2-amino-8-[(trans-3-(2-hidroxiatoxi) ciclobutil]-6-(2-metoxipiridin-5-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	399,2	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ ppm 2,18 - 2,32 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 3,12 - 3,24 (m, 2 H), 3,33 - 3,36 (m, 2 H), 3,47 - 3,58 (m, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 4,33 - 4,47 (m, 1 H), 4,58 - 4,70 (m, 1 H), 6,15 - 6,31 (m, 1 H), 7,28 (s, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 8,89 (s, 2 H)
317	I		2-((trans-3-[2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclobutil]oxi)acetamida	411,2	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ ppm 2,28 - 2,39 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 3,08 - 3,25 (m, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,41 - 4,57 (m, 1 H), 6,17 - 6,31 (m, 1 H), 6,88 (d, J = 8,67 Hz, 1 H), 7,13 - 7,37 (m, 4 H), 7,95 - 8,08 (m, 2 H), 8,44 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), (s, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 8,89 (s, 2 H)

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
318	I		2-((trans-3-[2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclobutil]oxi) acetamida	429,2	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ ppm 2,32 - 2,39 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 3,10 - 3,24 (m, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 4,39 - 4,56 (m, 1 H), 6,18 - 6,30 (m, 1 H), 7,08 - 7,35 (m, 4 H), 8,02 (dd, J = 12,24, 1,86 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 1,88 Hz, 1 H)
319	I		2-((trans-3-[2-amino-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclobutil]oxi) acetamida	412,2	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ ppm 2,24 - 2,41 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 3,09 - 3,25 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,42 - 4,54 (m, 1 H), 6,13 - 6,35 (m, 1 H), 7,19 - 7,38 (m, 4 H), 8,16 (s, 1 H), 8,90 (s, 2 H)
Los compuestos 127, 128, 131 y 134-138 son compuestos de referencia					
Los compuestos 139 a 145 son compuestos de referencia					
Los compuestos 146 y 154-158 son compuestos de referencia					
Los compuestos 159 a 164 son compuestos de referencia					
Los compuestos 165 a 170 son compuestos de referencia					
Los compuestos 171-176 son compuestos de referencia					
Los compuestos 191 y 194-9 son compuestos de referencia					
Los compuestos 200-206 son compuestos de referencia					
Los compuestos 207-214 son compuestos de referencia					
Los compuestos 215-220son compuestos de referencia					
Los compuestos 221-226 son compuestos de referencia					
Los compuestos 227-232 son compuestos de referencia					
Los compuestos 233-239 son compuestos de referencia					
Los compuestos 240-245 son compuestos de referencia					
Los compuestos 246 y 253-256 son compuestos de referencia					

Compuesto	Procedimiento de síntesis (% de rendimiento)	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR m/z	¹ H RMN
<p>Los compuestos 257-261 son compuestos de referencia</p> <p>Los compuestos 262, 265, 266, 268, 271 y 272 son compuestos de referencia</p>					

Ejemplo 101. Ensayo bioquímico de PI3-K α

- Se evaluó en los compuestos de la presente invención la potencia contra PI3-K α usando un ensayo de quinasa *in vitro*. La actividad de la PI3-K α se mide *in vitro* mediante la determinación del nivel de fosforilación del sustrato PI(4,5)P₂. La formación del producto PI(3,4,5)P₃ se controla mediante la unión al dominio Grip1 PH en un ensayo de polarización de fluorescencia (FP) por desplazamiento de ligando, en el que PI(3,4,5)P₃ marcado con TAMRA que forma complejo con el dominio Grip1 PH es desplazado por el PI(3,4,5)P₃ formado en la reacción de PI3-K α dando como resultado una disminución en la señal de FP. Las subunidades PI3-K α P110 y P85 de ratón se coexpresaron en células de insecto y se copurificaron hasta homogeneidad. PI(4,5)P₂ se obtuvo de Cayman. PI(3,4,5)P₃ marcado con TAMRA se obtuvo de Echelon, el dominio Grip1 PH de Dundee y los otros reactivos de Sigma.
- 5 Todos los ensayos se realizaron en una placa de media área de 96 pocillos de color negro sólido de Corning usando LJI Analyst (Molecular Devices) a temperatura ambiente. El tampón de ensayo contenía HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, DTT 5 mM, y CHAPS al 0,05 %. Se disolvió PI(4,5)P₂ en polvo seco en TRIS 50 mM, pH 8 proporcionando una solución madre 1 mM. La solución madre de PI(4,5)P₂ se diluyó después en el tampón de ensayo hasta 60 μ M, y se sonicó durante 30 segundos antes de uso. A la placa de ensayo se añadieron los siguientes reactivos en secuencia: 10 μ l de PI(4,5)P₂ 60 μ M, 5 μ l de PI3-K α 4 nM, 2 μ l del compuesto en DMSO al 25 %, 3 μ l de mezcla que contenía ATP 200 μ M y MgCl₂ 33 mM. El volumen final para la reacción fue 20 μ l. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Después la reacción se detuvo mediante 20 μ l de EDTA 20 mM. Después de que la reacción se detuviera, se transfirieron 15 μ l de la mezcla de ensayo a una placa de media área de 96 pocillos que contenía 15 μ l de mezcla de detección del dominio Grip1 PH 480 nM y PI(3,4,5)P₃ marcado con TAMRA 12 nM. La señal de FP se dejó que se desarrollara durante 40 minutos antes de leer en un analizador de LJI a excitación de 535 nm y emisión de 580 nm.

El porcentaje de inhibición se calculó basándose en la siguiente ecuación

$$\% \text{ de inhibición} = [1 - (\text{FP}_{\text{compuesto}} - \text{FP}_{\text{máx}}) / (\text{FP}_{\text{mín}} - \text{FP}_{\text{máx}})] \times 100,$$

- 25 donde FP_{compuesto} es la lectura de FP a una concentración del compuesto dada, FP_{mín} es la señal de FP de la reacción de PI3-K α en la ausencia de un compuesto, y FP_{máx} es la señal de FP de fondo en la ausencia de PI3-K α y un compuesto. El valor CI₅₀ se determinó mediante ajuste de la señal de FP frente a una concentración de compuesto a una ecuación dosis-respuesta sigmoideal usando el programa de ajuste de curvas GraphPad Prism.

Ejemplo 102. Ensayo celular de PI3-K α

- 30 Se evaluó en los compuestos de la presente invención la potencia contra PI3-K usando un ensayo celular como sigue. La actividad de la PI3-K en células se determina midiendo el nivel de fosforilación de AKT en serina 473. La fosforilación de AKT en serina se mide usando anticuerpos anti-fosfo-AKT (Ser473) (Cell Signaling n° 4058) en un formato ELISA.

- 35 Se usan para el ensayo células BT20 (PI3K mutadas) de cáncer de mama humana que crecen de manera sana. Se hacen crecer células BT20 en FBS al 10 % + GLN (1 : 100) + PS (1 : 100) + Piruvato de sodio 1 mM + Bicarbonato de sodio 0,1 mM + medio MEM (MEM + all) de solución de aminoácidos no esenciales (1 : 100). Cuando las células están cerca de 85 %+ de confluencia, las células se enjuagan con PBS una vez y se tripsinizan con tripsina EDTA durante 3 minutos. Las células se vuelven a suspender en FBS al 10 % MEM all y se centrifugan a 1400 rpm durante 5 minutos. Las células se vuelven a suspender en FBS al 0,5 % MEM all y se cuentan en un contador de células. Las células se siembran a 25.000 células/pocillo en un volumen de 100 μ l/pocillo en FBS al 0,5 % MEM all en una placa de fondo plano de 96 pocillos. Los pocillos de control negativo reciben solamente 100 μ l de FBS al 0,5 % MEM all sin células. La placa se incuba durante toda una noche en un incubador de cultivo de células con CO₂ al 5 % a 37 °C.

- 45 El día 2, los compuestos de ensayo se preparan en medio FBS al 0,5 % MEM all y se diluyen en serie a 1 : 3 para 11 concentraciones de ensayo. Cada concentración de los compuestos se ensaya por duplicado. Las soluciones de compuesto se añaden a 25 μ l/pocillo a los pocillos correspondientes en la placa de células, y se añaden 25 μ l/pocillo del vehículo (DMSO al 0,5 % en FBS al 0,5 % MEM all) a los pocillos de control negativo (sin células) y a los pocillos de control positivo (células sin compuestos). La placa se incuba durante 1 hora en un incubador de cultivo de células con CO₂ al 5 % a 37 °C. Después de 1 hora de incubación, se retira el medio, se añaden 100 μ l / pocillo de tampón de lisis celular en la placa de células, y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, los lisados de células se transfieren a una placa ELISA [prerrevestida con anticuerpo monoclonal de conejo anti-fosfo AKT (Ser 473), Cell signaling, n° de catálogo 4058], y la placa se incuba con agitación cuidadosa durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de 2 horas, vaciar el contenido de los pocillos, lavar la placa 4 veces con el tampón de lavado, y añadir 100 μ l de anticuerpo monoclonal de detección anti- AKT1 de ratón (Cell signaling, n° de catálogo 2967) en cada pocillo, se incuba con agitación cuidadosa durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora, vaciar el contenido de los pocillos y lavar la placa 4 veces con el tampón de lavado, y añadir 100 μ l de anticuerpo anti - IgG de ratón unida a HRP (peroxidasa de rábano) (Cell signaling, n° de catálogo 7076) en cada pocillo, e incubar la placa con agitación cuidadosa durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora, vaciar el contenido de los pocillos, lavar la placa 4 veces con el tampón de lavado, y añadir 100 μ l de la solución de sustrato TMB (n° de catálogo T0440, Sigma) en cada pocillo, e incubar la placa con agitación cuidadosa a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de 15 minutos de desarrollo de color, añadir 100 μ l de solución de parada (ácido clorhídrico 1 N) a cada pocillo, y leer la placa a 450 nm en un lector de placas de ELISA.

Tabla 2. Datos Bioquímicos y de Actividad Celular de PI3-K α

NÚMERO DE COMPUESTO	Ensayo celular de PI3-K α CI ₅₀ μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α CI ₅₀ μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α % de inhibición
101	0,00349	0,011	
102	0,0179	0,015	
103	2,33	0,4	
104	10		43 a 10 μ M
105	0,234	0,024	
106	0,495	0,045	
107	0,305	0,023	
108	0,00382	0,00157	99 a 10 μ M
109	0,0584	0,0063	99 a 10 μ M
110	0,106	0,017	
111	0,0161	0,00296	
112	0,0742	0,0391	
113	0,0952	0,021	
114	1,18	0,11	
115	0,00382	0,00075	
116	5,75	0,83	
117	10		32 a 10 μ M
118	8,37	1,1	
119	5,71	0,31	
120	0,896	0,042	
121	10		27 a 50 μ M
122	10		
123	0,65	0,068	
124	0,00258	0,008	
125	9,01	1,43	
126	5,48	0,856	

NÚMERO DE COMPUESTO	Ensayo celular de PI3-K α CI 50 μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α CI 50 μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α % de inhibición
127	0,00276	0,00048	
128	3,53	0,275	
129	2,75	0,004	
130	10	0,054	
131	7,98	3,4	
132	10	5,5	
133	0,603	0,06	
134	8,3	2,1	
135	0,0461	0,00177	
136	0,0263	0,00308	
137	0,019	0,000989	
138	0,146	0,0297	
139	0,017	0,00503	
140	0,000793	0,00103	
141	10	7,08	
142	1,39	0,792	
143	0,669	0,244	
144	0,00305	0,00101	
145	0,622	0,168	
146	0,00176	0,000731	
147	0,00484	0,000524	
148	0,0147	0,00478	
149	> 10	0,31	
150	> 10	1,4	
151	> 10	4,9	
152	0,0036	0,024	
153	2,76	0,46	
154	0,475	0,018	

NÚMERO DE COMPUESTO	Ensayo celular de PI3-Kα CI 50 μM	Ensayo bioquímico de PI3-Kα CI 50 μM	Ensayo bioquímico de PI3-Kα % de inhibición
155	0,0829	0,011	
156	0,169	0,0067	
157	0,305	0,044	
158	0,0319	0,0013	
159	0,0876	0,0046	
160	1,04	0,15	
161	0,934	0,055	
162	0,0472	0,014	
163	0,0204	0,0012	
164	1,3	0,036	
165	0,0558	0,0012	
166	0,262	0,0095	
167	2,36	0,68	
168	0,228	0,13	
169	0,34	0,088	
170	10	3,4	
171	0,0254	0,0016	
172	0,116	0,015	
173	0,322	0,27	
174	0,019	0,0076	
175	0,0193	0,0043	
176	0,00466	0,012	
177	0,00802	0,0024	
178	0,064	0,031	
179	0,00737	0,0039	
180	0,00339	0,0016	
181	0,0176	0,012	
182	0,0101	0,0062	

NÚMERO DE COMPUESTO	Ensayo celular de PI3-K α CI 50 μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α CI 50 μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α % de inhibición
183	0,00469	0,009	
184	0,211	0,11	
185	0,0152	0,018	
186	0,0252	0,01	
187	0,0172	0,0095	
188	0,0718	0,0094	
189	0,0212	0,0027	
190	2,69	0,47	
191	0,0031	0,0011	
192	0,00508	0,093	
193	0,00701	0,028	
194	0,00597	0,0059	
195	0,0757	0,023	
196	0,0366	0,0045	
197	0,236	0,188	
198	0,262	0,13	
199	0,0199	0,0185	
200	0,0714	0,0066	
201	0,0153	0,0037	
202	1,67	0,23	
203	0,0258	0,02	
204	0,143	0,0075	
205	0,0167	0,015	
206	0,0265	0,0082	
207	0,0119	0,002	
208	0,00964	0,0294	
209	0,064	0,011	
210	0,00677	0,0023	

NÚMERO DE COMPUESTO	Ensayo celular de PI3-K α CI 50 μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α CI 50 μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α % de inhibición
211	0,399	0,078	
212	0,176	0,056	
213	0,138	0,017	
214	0,594	0,048	
215	0,0221	0,006	
216	0,0456	0,0046	
217	0,0135	0,0016	
218	1,02	0,094	
219	0,0949	0,014	
220	0,145	0,0077	
221	0,0578	0,0028	
222	2,13	0,1	
223	0,249	0,022	
224	0,12	0,021	
225	0,0366	0,0054	
226	0,0415	0,12	
227	0,318	0,029	
228	0,256	0,038	
229	0,0179	0,015	
230	0,0339	0,02	
231	3,45	0,17	
232	0,0414	0,0089	
233	0,0942	0,011	
234	0,314	0,039	
235	0,623	0,032	
236	10	0,046	
237	0,397	0,012	
238	4,53	0,34	

NÚMERO DE COMPUESTO	Ensayo celular de PI3-K α CI 50 μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α CI 50 μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α % de inhibición
239	1,27	0,3	
240	0,101	0,089	
241	0,0793	0,01	
242	0,0884	0,015	
243	0,316	0,018	
244	0,437	0,03	
245	0,181	0,067	
246	0,172	0,027	
247	0,671	0,2	
248	0,127	0,007	
249	0,121	0,0063	
250	0,0164	0,00234	
251	0,0283	0,00059	
252	0,055	0,0029	
253	0,00492	0,019	
254	0,00792	0,0017	
255	0,00957	0,002	
256	0,0202	0,0031	
257	0,0231	0,011	
258	0,0265	0,088	
259	0,0267	0,045	
260	0,0332	0,0039	
261	0,0348	0,004	
262	0,0459	0,015	
263	10	3,3	
264	0,556	0,062	
265		0,00143	
266	0,0493	0,0022	

NÚMERO DE COMPUESTO	Ensayo celular de PI3-K α CI ₅₀ μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α CI ₅₀ μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α % de inhibición
267	10	0,81	
268	2,52	0,3	
269	2,09	0,095	
270	0,657	0,11	
271	0,042	0,0082	
272	0,0437	0,0044	
273	0,0251	0,0023	
274	0,00781	0,0018	
275	0,0468	0,012	
276	0,0051	0,000788	
277	0,0206	0,00159	
278	0,0505	0,00130	
279	0,0305	0,0029	
280		0,0039	
281	> 10	1,2	
282	0,265	0,017	
283	0,0722	0,005	
285	0,018	0,0099	
286	0,0131	0,00485	
287	0,0389	0,0022	
288	0,0053	0,00144	
289	0,0295	0,0176	
290	0,0335	0,00758	
291	0,0965	0,0552	
292	0,0121	0,00928	
293	0,0153	0,00531	
294		0,0026	
295	0,0962	0,0529	

NÚMERO DE COMPUESTO	Ensayo celular de PI3-K α CI ₅₀ μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α CI ₅₀ μ M	Ensayo bioquímico de PI3-K α % de inhibición
296	0,0091	0,0297	
299	0,00735	0,000686	
300	0,0132	0,00682	
301	0,137	0,0146	
302	0,226	0,0223	
303	0,0205	0,00387	
304	0,00768	0,00158	
305	0,148	0,0148	
306	0,998	0,0581	
307	0,0829	0,00362	
308	0,116	0,0177	
309	0,0193	0,00579	
310	0,0555	0,0113	
311	0,0519	0,00411	
312	0,256	0,0135	
313	0,376	0,0479	
314	0,0508	0,0102	
315	0,0146	0,00311	
316	0,0935	0,00665	
317	0,0335	0,00472	
318	0,0126	0,00214	
319	0,11	0,00591	

Ejemplo 103. Estudios de eficacia de xenoinjerto de ratón

5 La eficacia in vivo de 2-amino-8-(trans-4-hidrox ciclohexil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (compuesto 152) descrito en el ejemplo 53 se examinó en el modelo de xenoinjerto s. c. Se eligieron las líneas de células de tumor humano PC3 (deleción PTEN), U87MG (deleción PTEN) y SKOV3 (PI3-K α H1047K) para los estudios de eficacia in vivo debido a sus contextos genéticos diferentes y niveles relativamente altos de señal de fosfo AKT S473. Las células se implantaron en el flanco trasero de ratones atímicos y los tumores se desarrollaron en tamaño hasta 100 - 200 mm³ antes de que iniciara el tratamiento oral diario con el compuesto 152. El compuesto 152 mostró una eficacia antitumoral dependiente de la dosis en cada modelo de tumor, dando como resultado una regresión de PC3, inhibición de crecimiento de tumores SKOV3 y U87MG. Los datos se resumen en la Tabla 3 y los ejemplos representativos se muestran en las figuras 1 - 3. Para todos los modelos ensayados 1 mg/kg era una dosis eficaz.

10 Cuidado de animales: Ratones hembras y machos atímicos (de 6 - 8 semanas de edad) que pesan ~ 22 g se obtuvieron

de Charles River Laboratory. Los animales se alojaron en un ciclo de 12 h de luz / oscuridad en un animalario de Pfizer y todos los procedimientos se llevan a cabo de acuerdo con el Institutional Animal Care and Use Committee de Pfizer (IACUC). A los animales se les proporciona acceso libre a pienso de roedores y agua a voluntad y se mantuvieron en condiciones ambientales limpias. Antes del comienzo del estudio los animales se aclimataron durante al menos 48 horas.

Líneas celulares: Todas las líneas celulares se cultivaron a 37 °C en un incubador humidificado con CO₂ al 5 %. La línea celular de tumor de glioblastoma U87 MG se obtuvo de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) y se cultivó con DMEM suplementado con FBS al 15 % y glutamina 2 mM. La línea celular de cáncer de próstata PC3 se obtuvo del National Cancer Institute y se cultivó en medio RPMI suplementado con FBS al 10 % y glutamina 2 mM. Las células de cáncer de ovario SKOV3 se obtuvieron de la ATCC y se subcultivaron múltiples veces en ratón, y se cultivaron en medio 5A de McCoy suplementado con FBS al 10 % y glutamina 2 mM. Todas las líneas celulares se ensayaron por el laboratorio de Diagnóstico de Investigación de Animales de Missouri para especies conocidas de virus murinos y contaminación de micoplasma.

Modelos de xenoinjerto de ratón. Las líneas celulares U87MG (glioblastoma), PC3 (cáncer de próstata) y SKOV3 (cáncer de ovario) en cultivo se recogieron mediante tripsinización. En resumen, se suspendieron 2,5 - 4 x 10⁶ células tumorales en el medio usado para cultivar cada línea celular sin suero y se implantaron por vía subcutánea (s. c.) en la región del flanco trasero de los ratones el día 0. El tratamiento diario con el compuesto 152 formulado en etanol al 10 %, PEG al 40 % y tampón citrato de sodio al 50 % o vehículo solo comenzó 10 - 14 días después de la implantación cuando los tumores tenían en promedio 100 - 200 mm³ de tamaño.

Los tumores se midieron dos veces a la semana y el volumen tumoral se calculó como un producto de (longitud x anchura²) / 2. Los estudios se terminaron normalmente cuando el tumor en los animales tratados con vehículo alcanzó un tamaño de > 1500 mm³ o cuando se juzgó que afectaba de manera adversa al bienestar del animal. Al final del estudio se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral como 100 x (1 - [(volumen de tumor final - volumen de tumor inicial para el grupo tratado con el compuesto) / (volumen de tumor final - volumen de tumor inicial para el grupo tratado con vehículo)]). Cuando proceda, el porcentaje de regresión de tumor para cada grupo se calculó como 100 x (volumen de tumor inicial - volumen de tumor final) / (volumen de tumor inicial). Se usó una cohorte de 12 animales para cada grupo de dosis para estudios de eficacia. Se sacrificó una cohorte representativa de animales en los tiempos indicados, se extirparon mediante cirugía los tumores, y se tomó una muestra de sangre del ventrículo izquierdo cardíaco y se colocó inmediatamente en un vial cebado con sulfato de heparina. Normalmente una mitad del tumor se fijó en formalina tamponada neutra al 10 %, se incrustó en parafina, y se seccionó para evaluar la inmunohistoquímica. La otra mitad se congeló en nitrógeno líquido y se procesó posteriormente para generar lisados celulares para estudios de modulación diana.

Tabla 3. Datos de eficacia de xenoinjerto de ratón

Línea celular	Tipo de tumor	Volumen de tumor inicial (mm ³)	Dosis mg/kg/día	Inhibición de crecimiento (%)	Regresión (%)
PC3	Próstata	126	0,25	45	
		126	0,5	62	
		124	1	89	
		125	2		19
SKOV3	Ovario	146	0,5	46	
		146	1	66	
		146	2	82	
U87 MG	Glioma	134	0,1	18	
		135	0,3	56	
		135	1,0	76	

35 **Ejemplo 104. Estudios de modulación diana *in vivo***

Se realizaron estudios de modulación diana *in vivo* para determinar el efecto del tratamiento con el compuesto 152 en la fosforilación de AKT sobre S473 mediante ELISA y S6 sobre S235 / S236 mediante IHC. Los tumores extirpados por cirugía se congelaron en hielo seco y se pulverizaron usando el instrumento FAST PREP (Q biogene). En resumen se colocaron los tumores congelados en tubos de matriz FAST PREP, se añadieron tampón de lisis frío [HEPES 20mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, EDTA sódico 1,0 mM, Tritón X-100 al 1 %, pirofosfato de sodio 2,5 mM, ortovanadato de sodio 1

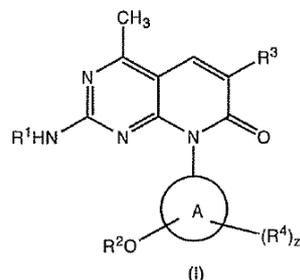
mM, leupeptina 1 µg/ml, y PMSF 1 mM] y se centrifugaron las muestras durante 5 segundos, se mezclaron y se repitió el proceso dos veces más. Las muestras se centrifugaron en una centrífuga Eppendorf refrigerada con frío a 14.000 rpm durante 20 minutos. El sobrenadante se recogió y se determinaron los niveles de proteína total y fosfo AKT (S473) mediante ELISA. El grado de fosforilación en los tumores extirpados por cirugía de los animales tratados se comparó con el de los tumores extirpados por cirugía de los animales tratados con vehículo en el mismo momento. Muestras de plasma obtenidas mediante centrifugación de muestras de sangre individuales a 3.000 x g durante 5 minutos a 4 °C en una centrífuga Eppendorf 5417R se almacenaron a -80 °C hasta que se pudieran analizar para evaluar la concentración de fármaco. En resumen muestras de plasma (50 µl) o patrones del compuesto 152 en plasma de ratón se mezclaron con acetonitrilo 3 µl) y se inyectaron en un sistema de CL/EM/EM donde se produjo la separación en una columna de cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa C-18 SB fenilo (5 µM, 2,1 x 50 mm Agilent). La cantidad de inhibidor y el patrón interno (buspirona 0,5 µM) en cada muestra de plasma de ratón se cuantificó basándose en curvas patrón generadas usando cantidades conocidas de compuesto. El tratamiento con compuesto 152 dio como resultado una inhibición dependiente de la dosis de pAKT en S473 en los tres modelos descritos anteriormente. Se determinaron el curso en el tiempo y la respuesta a la dosis de la modulación diana in vivo y las concentraciones del inhibidor en plasma después de la última dosis al final del estudio de eficacia descrito anteriormente y los datos se resumen en la Tabla 4. Para el modelo U87MG la concentración del compuesto 152 en plasma CE₅₀ para la modulación diana de pAKTS473 se calculó como 24 nM y se correlacionó con una inhibición del crecimiento del tumor del 50 %.

Tabla 4. Correlación farmacocinética y farmacodinámica (PK - PD) en modelos de xenoinjerto

Línea celular	p-Akt/Akt (%)				Concentración (nM) en plasma libre			
	1 h	3 h	7 h	24 h	1 h	3 h	7 h	24 h
PC3								
0,25 mg/kg		42 ± 14	82 ± 18	137 ± 23		29	14	0
0,5 mg/kg		32 ± 4	38 ± 5	107 ± 6		59	37	0
1 mg/kg		23 ± 10	27 ± 9	113 ± 15		118	86	0
2 mg/kg		21 ± 5	17 ± 7	78 ± 9		189	185	8
SKOV3								
0,5 mg/kg		30 ± 3	55 ± 4	147 ± 21		74	49	0
1 mg/kg		27 ± 6	48 ± 17	124 ± 10		158	95	0
2 mg/kg		23 ± 5	30 ± 13	126 ± 20		298	214	8
U87								
0,1 mg/kg	44				26			
0,3 mg/kg	27				85			
1 mg/kg	11				238			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal del mismo,

5 en la que

R¹ es H o alquilo (C₁ a C₆) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁵;

A es un grupo cicloalquilo de 3 a 10 miembros

10 R² es alquilo (C₁ a C₆) sustituido con al menos un grupo R⁶, cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), heteroarilo (C₂ a C₉), -NR^{7a}R^{7b} o -N=CR^{8a}R^{8b} en los que cada uno de dichos cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄) y heteroarilo (C₂ a C₉) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁹;

15 R³ es alquilo (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), alqueno (C₂ a C₈), alquino (C₂ a C₈), halógeno, ciano, -(CH₂)_nC(O)OR¹⁰, -(CH₂)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b}), COR¹², arilo (C₆ a C₁₄) o heteroarilo (C₂ a C₉), en los que cada uno de dichos cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), alqueno (C₂ a C₈), alquino (C₂ a C₈), arilo (C₆ a C₁₄) y heteroarilo (C₂ a C₉), están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo R⁹;

20 cada R⁴ es independientemente -OH, halógeno, CF₃, -NR^{11a}R^{11b}, alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₁ a C₆), alquino (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), ciano, cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), heteroarilo (C₂ a C₉), -C(O)R¹², -C(O)NR^{11a}R^{11b}, -S(O)_mR¹², -S(O)_mNR^{11a}R^{11b}, -NR^{11a}S(O)_mR¹², -(CH₂)_nC(O)OR¹⁰, -(CH₂)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b}), -OC(O)R¹², -NR^{11a}C(O)R¹² o -NR^{11a}C(O)N(R^{11a}R^{11b}) en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₁ a C₆), alquino (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄) y heteroarilo (C₂ a C₉) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁹;

25 cada R⁵ es independientemente -OH, halógeno, CF₃, -NR^{11a}R^{11b}, alquilo (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), ciano, cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), heteroarilo (C₂ a C₉), -S(O)_mR¹², -S(O)_mNR^{11a}R^{11b}, -C(O)R¹² o -C(O)NR^{11a}R^{11b} en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄) y heteroarilo (C₂ a C₉) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁹;

30 cada R⁶ es independientemente -OH, alquino (C₁ a C₆), ciano, cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), heteroarilo (C₂ a C₉), -C(O)R¹², -C(O)NR^{11a}R^{11b}, -S(O)_mR¹², -S(O)_mNR^{11a}R^{11b}, -NR^{11a}S(O)_mR¹², -(CH₂)_nC(O)OR¹⁰, -(CH₂)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b}), -OC(O)R¹², -NR^{11a}C(O)R¹² o -NR^{11a}C(O)N(R^{11a}R^{11b}) en los que cada uno de dichos alquino (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄) y heteroarilo (C₂ a C₉) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁹;

35 R^{7a} y R^{7b} son cada uno de ellos independientemente H, alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₂ a C₆), alquino (C₂ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀) o arilo (C₆ a C₁₄), en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₂ a C₆), alquino (C₂ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀) y arilo (C₆ a C₁₄) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁹; o R^{7a} y R^{7b} se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico tiene de 1 a 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre el grupo constituido por N, O, y S y en el que dicho anillo cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁹;

40 R^{8a} y R^{8b} son cada uno de ellos independientemente H, alquilo (C₁ a C₆), o cicloalquilo (C₃ a C₁₀), en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆) y cicloalquilo (C₃ a C₁₀) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁹;

45 cada R⁹ es independientemente -OH, halógeno, CF₃, -NR^{11a}R^{11b}, alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₁ a C₆), alquino (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), ciano, cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), heteroarilo (C₂ a C₉), -C(O)R¹², -C(O)NR^{11a}R^{11b}, -S(O)_mR¹², -S(O)_mNR^{11a}R^{11b}, -NR^{11a}S(O)_mR¹², -(CH₂)_nC(O)OR¹⁰, -(CH₂)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b}), -OC(O)R¹², -NR^{11a}C(O)R¹² o -NR^{11a}C(O)N(R^{11a}R^{11b}) en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₁ a C₆), alquino (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄) y heteroarilo (C₂ a C₉) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁹;

cada R¹⁰ es independientemente H, o alquilo (C₁ a C₆);

50 R^{11a} y R^{11b} es cada uno independientemente H, alquilo (C₁ a C₆), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), heteroarilo (C₂ a C₉) o arilo (C₆ a C₁₄), en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), heteroarilo (C₂ a C₉) y arilo (C₆ a C₁₄) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁹;

cada uno de R¹² es independientemente alquilo (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉),

heteroarilo (C₂ a C₉) o arilo (C₆ a C₁₄), en los que cada uno de dichos alquilo (C₁ a C₆), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), heteroarilo (C₂ a C₉) y arilo (C₆ a C₁₄) está opcionalmente sustituido con al menos un grupo R¹³,

5 cada R¹³ es independientemente -OH, halógeno, CF₃, alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₁ a C₆), alquino (C₁ a C₆), alcoxi (C₁ a C₆), ciano, cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉), arilo (C₆ a C₁₄), heteroarilo (C₂ a C₉), amino, carbonilo, C-amido, sulfinilo, S-sulfonamido, C-carboxilo, N-amido o N-carbamilo;

cada m es independientemente 1 o 2;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

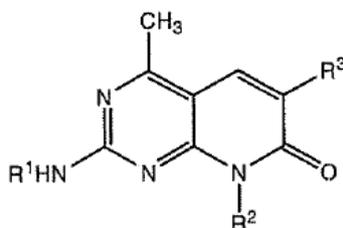
cada z es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

10 2. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es ciclohexilo

3. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R³ es arilo (C₆ a C₁₄) o heteroarilo (C₂ a C₉) en los que dichos arilo (C₆ a C₁₄) o heteroarilo (C₂ a C₉) están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo R³.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo constituido por: 2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-6-quinolin-3-ilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-6-bromo-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-(trans-4-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]oxi)ciclohexil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-6-bromo-8-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-6-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-((trans-4-[2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; ((trans-4-[2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetato de metilo; 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-6-(1H-pirazol-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-((cis-4-[2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((cis-4-[2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((cis-4-[2-amino-4-metil-7-oxo-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((cis-4-[2-amino-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((cis-4-[2-amino-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((cis-4-[2-amino-4-metil-7-oxo-6-quinolin-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((trans-4-[2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((trans-4-[2-amino-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((trans-4-[2-amino-4-metil-7-oxo-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-((trans-4-[2-amino-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil)oxi)acetamida; 2-amino-8-[trans-3-(2-hidroxietoxi)ciclobutil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-8-[trans-3-(2-hidroxietoxi)ciclobutil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-amino-8-[trans-3-(2-hidroxietoxi)ciclobutil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 2-((trans-3-[2-amino-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclobutil)oxi)acetamida; 2-((trans-3-[2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclobutil)oxi)acetamida; 2-((trans-3-[2-amino-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclobutil)oxi)acetamida; o la sal de los mismos.

5. Un compuesto de Fórmula (II)



(II)

50 o una sal del mismo,

en la que

R¹ es H o alquilo (C₁ a C₆) opcionalmente sustituido con al menos un grupo R⁴;

R² es alquilo (C₁ a C₆), alqueno (C₂ a C₈), cicloalquilo (C₃ a C₁₀), cicloalqueno (C₅ a C₈), cicloheteroalquilo (C₂ a C₉)

o $-(\text{CH}_2)_n$ arilo (C_6 a C_{14}), en los que dichos alquilo (C_1 a C_8), alqueno (C_2 a C_8), cicloalquilo (C_9 a C_{10}), cicloalqueno (C_5 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9) y $-(\text{CH}_2)_n$ arilo (C_8 a C_{14}) están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo R^4 ;

5 R^3 es alquilo (C_1 a C_6), alqueno (C_2 a C_8), ciano, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6a}$ o $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})$, en los que dichos alquilo (C_1 a C_6), o alqueno (C_2 a C_8) están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo R^4 ;

cada R^4 es independientemente $-\text{OH}$, halógeno, CF_3 , $-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, alquilo (C_1 a C_6), alcoxi (C_1 a C_6), ciano, cicloalquilo (C_3 a C_{10}), $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{5a}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5a}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$;

R^{5a} y R^{5b} son cada uno de ellos independientemente H, alquilo (C_1 a C_8), cicloheteroalquilo (C_2 a C_9), heteroarilo (C_2 a C_9) o arilo (C_6 a C_{14}),

10 cada m es independientemente 1 o 2, y

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

6. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^3 es $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})$.

7. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por isopropilo, alilo, ciclopentilo, ciclobutilo, hidroxiciclohexilo, hidroxiciclopentilo, hidroxiciclobutilo, hidroxicicloheptilo, metoxietilo, metoxipropilo, etilo, metilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, 2-metil-2-hidroxi-propilo, 3-metil-3-hidroxi-butilo, metoxibencilo y clorobencilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, que se selecciona entre el grupo constituido por: 2-amino-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metil-7-oxo-N-1H-pirazol-5-il-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; 2-amino-N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-8-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; (1H-pirazol-3-il)amida del ácido 8-ciclopentil-4-metil-2-metilamino-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico; 2-amino-8-isopropil-4-metil-7-oxo-N-1H-pirazol-5-il-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; 2-amino-N-(1-etil-1H-pirazol-6-il)-8-isopropil-4-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; 8-ciclopentil-N-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-metil-2-(metilamino)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; 8-ciclopentil-4-metil-2-(metilamino)-7-oxo-N-piridin-2-il-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; y 8-ciclopentil-N-isoxazol-3-il-4-metil-2-(metilamino)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida; o la sal de los mismos.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-amino-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, o una sal del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, o una sal del mismo.

30 11. el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-amino-8-trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(2-metoxipiridin-5-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, o una sal del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-({trans-4-[2-amino-6-(2-metoxipiridin-5-il)-4-metil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil}oxi)acetamida o una sal del mismo.

35 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-({trans-4-[2-amino-4-metil-7-oxo-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil}oxi)acetamida, o una sal del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-({trans-4-[2-amino-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il]ciclohexil}oxi)acetamida, o una sal del mismo.

15. Uso de un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de crecimiento celular anormal en un mamífero.

40 16. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal de los mismos, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

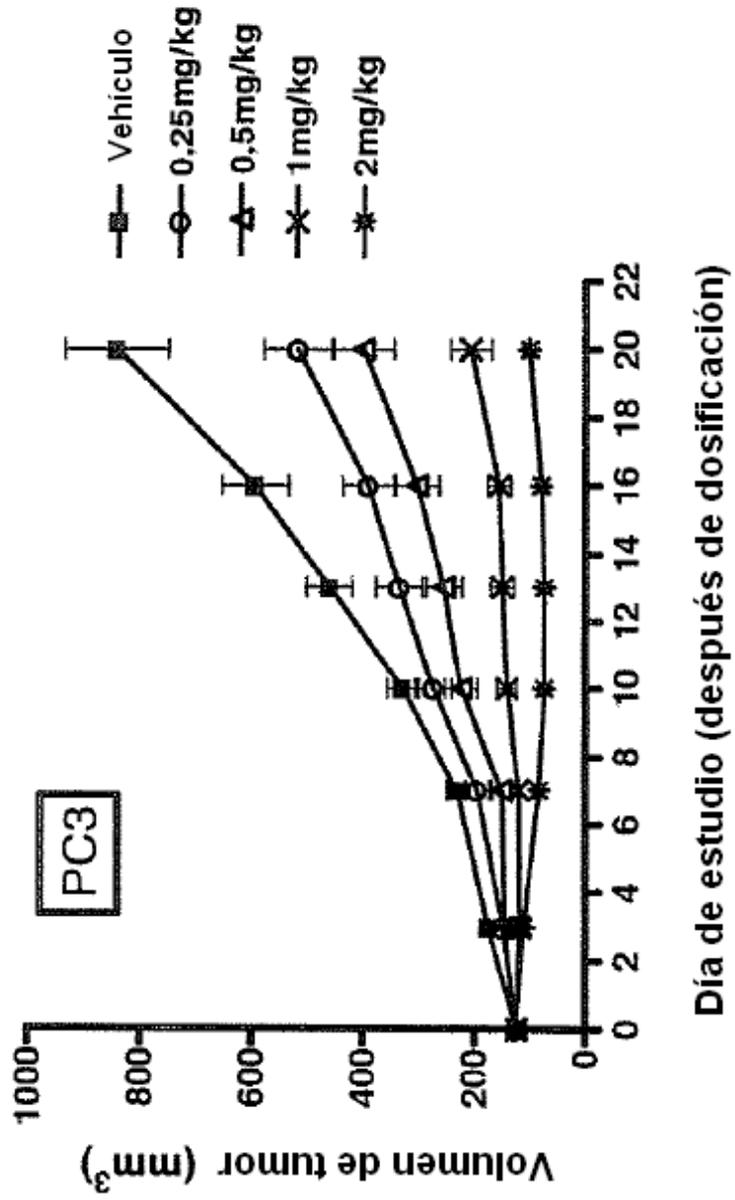


Fig. 1

Fig. 2

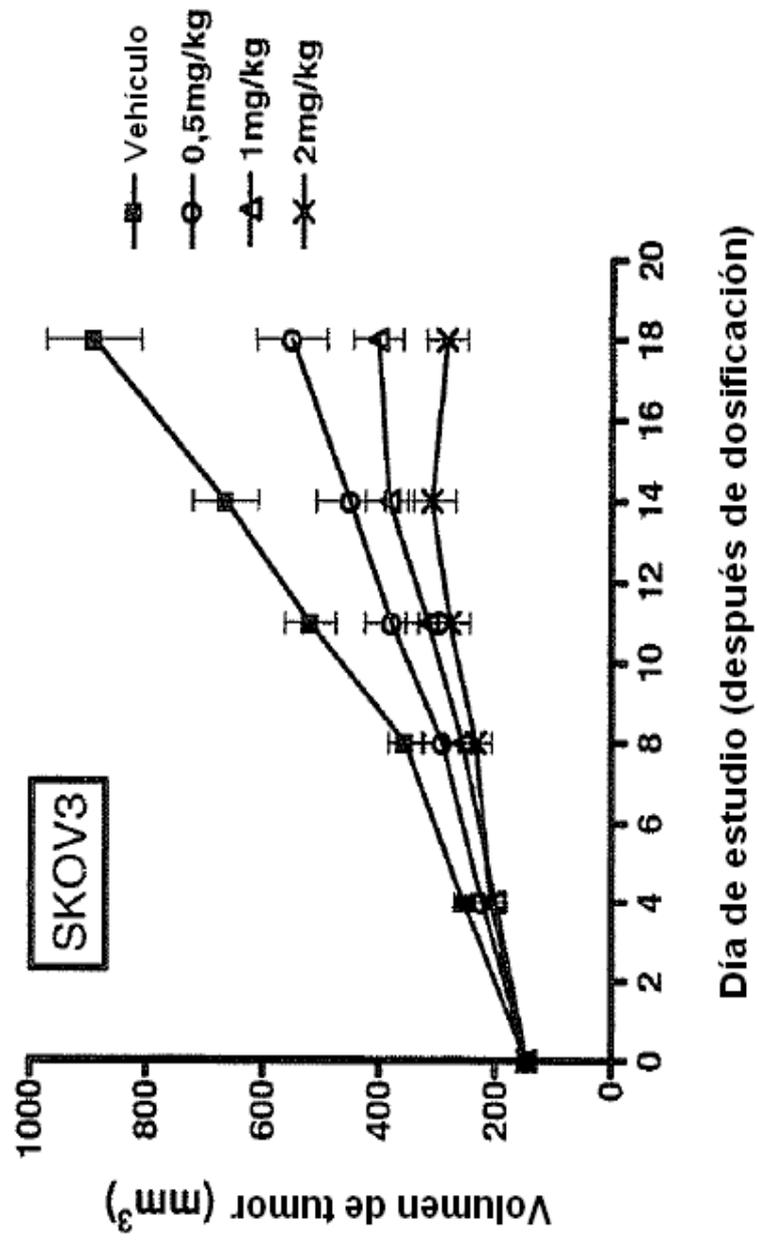


Fig. 3

