

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 707**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 211/86 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06825272 .5**
96 Fecha de presentación: **28.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1928875**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54 Título: **2-AMINO-7,8-DIHIDRO-6H-PIRIDO(4,3-D)PIRIMIDIN-5-ONAS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LAS MISMAS.**

30 Prioridad:
30.09.2005 US 722796 P
09.08.2006 US 836886 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.12.2011

73 Titular/es:
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:
MACHAJEWSKI, Timothy, D.;
SHAFFER, Cynthia, M.;
MCBRIDE, Christopher;
ANTONIOS-MCCREA, William;
DOUGHAN, Brandon, M.;
LEVINE, Barry, H.;
XIA, Yi;
MCKENNA, Maureen;
WANG, X. Michael;
MENDENHALL, Kris;
ZHOU, Yasheen;
GONG, Baoqing;
GU, Dan;
DOLAN, John;
TULINSKY, John;
BRINNER, Kristin;
GAO, Zhenhai;
RENHOWE, Paul, A.;
POON, Daniel;
BARSANTI, Paul, A.;
LIN, Xiaodong;
PICK, Teresa;
COSTALES, Abran;
BRAMMEIER, Nathan y
RICO, Alice

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.12.2011

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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).

ES 2 369 707 T3

DESCRIPCIÓN

2-Amino-7,8-dihidro-6H-pirido(4,3-d)pirimidin-5-onas, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen las mismas.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona, a sus estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables; a composiciones de los nuevos compuestos, o bien solos o bien en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, con un portador farmacéuticamente aceptable; y a usos de los nuevos compuestos y composiciones, o bien solos o bien en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, virales, autoinmunitarias, cardiovasculares y del sistema nervioso central.

10 El documento EP0188094 A2 (MITSUI PETROCHEMICAL IND [JP] se refiere a derivados de quinazolina como agentes hipertensivos.

Antecedentes de la invención

- 15 El estrés o choque térmico aumenta drásticamente la producción celular de varias clases de proteínas chaperonas altamente conservadas, comúnmente conocidas como proteínas del choque térmico (HSP). Estas chaperonas, incluyendo los miembros de las familias HSP60, HSP70 y HSP90, son moléculas dependientes de ATP que facilitan/garantizan el plegamiento apropiado de la proteína cliente (por ejemplo una proteína que requiere interacción con las chaperonas para su actividad y estabilidad), previenen agregaciones no específicas y mantienen las conformaciones de la proteína activa.

- 20 La familia HSP90, compuesta por HSP90 α y β , Grp94 y TRAP-1, representa una de las proteínas celulares más abundantes, representando el 1-2% de proteína total en una célula de mamífero en condiciones normales. HSP90 es única entre las chaperonas celulares porque no se requiere para el plegamiento de proteínas cotraduccional general sino que en su lugar se dedica a un único conjunto de proteínas celulares, muchas de las cuales son moléculas de señalización clave implicadas de manera crítica en la apoptosis, diferenciación y crecimiento celular. Hasta la fecha, se ha documentado que más de 100 proteínas están asociadas con HSP90 y esta lista de proteínas cliente está expandiéndose rápidamente.

- Los estudios cristalográficos han revelado la existencia de una hendidura de unión a ATP de baja afinidad no convencional en su dominio N-terminal que está bien conservado entre los cuatro miembros de la familia HSP90. La unión a ATP y la hidrólisis desempeñan un papel esencial en la regulación de funciones de las chaperonas. La ocupación del sitio de unión a ATP mediante los antibióticos de ansamicina geldanamicina (GM) y herbimicina A (HA), así como el metabolito fúngico estructuralmente no relacionado radicicol, inhibe la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 y bloquea los ciclos de asociación-disociación regulados por ATP/ADP entre HSP90 y proteínas cliente. Por consiguiente, los inhibidores de HSP90 que compiten por el ATP inducen la desestabilización y eventual degradación dependiente de ubiquitina de proteínas cliente.

- 35 HSP90 ha generado un tremendo interés como diana anticancerígena novedosa tras la comprensión de que muchos de sus clientes son oncoproteínas auténticas que frecuentemente se sobreexpresan, están mutadas o son activas de manera constitutiva en células tumorales. Éstas incluyen dianas farmacológicas del cáncer bien conocidas y establecidas tales como receptores tirosina cinasa (HER-2/neu, receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR, Met y receptor del factor-1 de crecimiento de tipo insulina IGF-1R), serina/treonina cinasas metaestables (Akt y Raf-1), proteínas de señalización mutadas (Flt3, v-Src), oncoproteínas quiméricas (Bcr-Abl, NPM-ALK), reguladores del ciclo celular (CDK4 y CDK6), factores de transcripción (receptores estrogénicos ER y androgénicos AR, factor HIF-1 α inducible por hipoxia) y reguladores de la apoptosis (survivina y Apaf-1). Puede indicarse que las proteínas cliente de HSP90 contribuyen funcionalmente a los seis "distintivos de cáncer", que incluyen (con ejemplos de proteínas cliente de HSP90 relevantes entre paréntesis) 1) autosuficiencia en señales de crecimiento (ErbB2, Raf-1), 2) insensibilidad a las señales de supresión del crecimiento (Plk, Myt1), 3) evasión de la apoptosis (Akt, RIP), 4) adquisición de potencial replicativo ilimitado (hTERT), 5) angiogénesis sostenida (HIF-1 α , FAK) y 6) invasión y metástasis (Met). La asociación con HSP90 garantiza que estas oncoproteínas por lo demás inestables funcionen apropiadamente en múltiples rutas de señalización que son esenciales en el mantenimiento del crecimiento no regulado y los fenotipos malignos de los tumores.

- 50 La inactivación de HSP90 mediante un inhibidor que compite por el ATP inducirá la depleción simultánea de múltiples oncoproteínas y provocará la inhibición concurrente de diversas rutas de señalización oncogénicas. Por tanto, alterando la función de una única entidad molecular HSP90, un inhibidor de HSP90 puede proporcionar de manera única un ataque combinatorio sobre la oncogénesis de múltiples etapas y bloquear los seis distintivos del

cáncer. Dependiendo de los contextos celulares, los inhibidores de HSP90 provocan de manera eficaz la detención del crecimiento, la diferenciación o la apoptosis de células tumorales tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, HSP90 por sí misma se sobreexpresa (aproximadamente 2-20 veces) en múltiples tipos de tumores como resultado de transformación oncogénica (por ejemplo acumulación de proteínas mutadas) y estrés celular (por ejemplo pH bajo y carencia de nutrientes). Se ha observado que la sobreexpresión de Hsp90 se correlaciona con mal pronóstico en

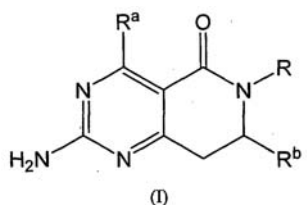
Las células cancerosas son altamente adaptativas frente a microentornos hostiles y pueden adquirir resistencia farmacológica, en parte debido a su plasticidad e inestabilidad genética inherente. Además, la mayoría de las formas de cáncer son poligénicas y albergan múltiples aberraciones de señalización. HSP90 puede ser un componente clave de la maquinaria que permite determinadas células cancerosas escaparen de la muerte apoptótica y provoca señalización alternativa o solapante para desarrollar de manera eficaz resistencia a un tratamiento farmacológico específico. Por consiguiente, la inhibición de Hsp90 alterando de manera concurrente una amplia gama de rutas oncogénicas puede demostrar ser un enfoque muy eficaz para combatir una variedad de tumores difíciles de tratar.²⁰⁻²³ Los cánceres incluyen, por ejemplo, cáncer de mama¹, ovario², próstata³, leucemia mielógena crónica (LMC)⁴, melanoma⁵, tumores estromales gastrointestinales (GIST)⁶, leucemia de células madre⁷, tumor testicular⁷, leucemia mielógena aguda^{8,9}, tumor gástrico¹⁰, pulmón¹¹, cabeza y cuello¹², glioblastoma¹³, colon¹⁴, tiroides¹⁵, estómago, hígado, mieloma múltiple¹⁶, renal¹⁷ y linfoma^{18,19}.

Además de cánceres, los inhibidores de Hsp90 también pueden tener el potencial de tratar indicaciones no oncológicas en las que las células enfermas muestran expresión aumentada y uso de HSP90. Éstas incluyen, pero no se limitan a enfermedades virales mediadas por virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de herpes simple tipo 1 (VHS-1) así como enfermedades autoinmunitarias incluyendo las mediadas por activación de linfocitos persistente. En todos estos casos, la actividad de Hsp90 elevada facilita o bien la replicación y el ensamble del virus o bien se requiere para la transducción de señalización aberrante en linfocitos activados de manera inapropiada. Además, se sabe que los inhibidores de HSP90 también inducen la regulación por incremento de otras proteínas de choque térmico (por ejemplo HSP70), que pueden ofrecer neuroprotección y cardioprotección frente a lesión isquémica así como daños provocados por la agregación de proteínas. Por tanto, los inhibidores de HSP90 ofrecen potencial terapéutico en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC) y enfermedades cardiovasculares.

Sumario de la invención

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos tautómeros y estereoisómeros de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona, y los profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona son inhibidores de HSP90 y son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, virales, autoinmunitarias, cardiovasculares y del sistema nervioso central.

En una realización, los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona tienen la fórmula (I):



o un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que

R^a se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

(3) hidroxilo,

(4) alcoxilo C₁-C₆,

(5) tiol,

(6) alquiltiol C₁-C₆,

(7) alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

(8) amino o amino sustituido,

(9) arilo sustituido o no sustituido,

5 (10) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(11) heterociclilo sustituido o no sustituido;

R se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

10 (3) alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

(4) alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

(5) cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido,

(6) cicloalquenilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido,

(7) arilo sustituido o no sustituido,

15 (8) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(9) heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^b se selecciona del grupo que consiste en

(1) cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido,

(2) cicloalquenilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido,

20 (3) arilo sustituido o no sustituido,

(4) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(5) heterociclilo sustituido o no sustituido;

con la condición de que cuando R^a es amino, entonces R^b no es fenilo, 4-alquil-fenilo, 4-alcoxi-fenilo o 4-halo-fenilo.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares en un sujeto humano o animal que necesita tal tratamiento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares en un sujeto humano o animal que necesita tal tratamiento en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento del cáncer.

30 En otros aspectos, la presente invención proporciona composiciones terapéuticas, que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) en combinación con un o más agentes adicionales para el tratamiento del cáncer, tal como se emplean comúnmente en la terapia del cáncer.

En una realización, se proporcionan compuestos y composiciones para tratar un estado modulando la actividad de HSP90. En algunos aspectos, el estado es una enfermedad proliferativa celular, viral, autoinmunitaria, cardiovascular o del sistema nervioso central.

En una realización, se proporcionan compuestos, composiciones y métodos para tratar cánceres tales como, por ejemplo, de pulmón y bronquios; próstata; tumor testicular; mama; páncreas; colon y recto; tiroides; estómago; hígado y conducto biliar intrahepático; riñón y renal; pelvis; vejiga urinaria; cuerpo uterino; cuello uterino; ovario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; linfoma; leucemia mieloide; leucemia de células madre, cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; cabeza; cuello; glioblastoma; intestino delgado; tumores estromales gastrointestinales (GIST); tumor gástrico; linfoma de no Hodgkin; melanoma; y adenoma vellosos de colon.

En una realización, se proporcionan compuestos, composiciones y métodos para tratar una enfermedad viral. Tales enfermedades incluyen, por ejemplo, enfermedades virales mediadas por virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) o virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1).

En una realización, se proporcionan compuestos, composiciones y métodos para tratar una enfermedad autoinmunitaria. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria está mediada por activación de linfocitos persistente.

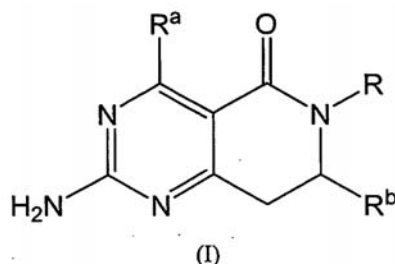
En una realización, se proporcionan compuestos, composiciones y métodos para tratar una enfermedad cardiovascular o del sistema nervioso central.

La invención proporciona además composiciones, kits, métodos de uso y métodos de fabricación y compuestos intermedios sintéticos relacionados tal como se describe en la descripción detallada de la invención.

Descripción detallada

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos, estereoisómeros y tautómeros de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona, y los profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos, estereoisómeros y tautómeros de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona, y los profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son inhibidores de HSP90 y son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, virales, autoinmunitarias, cardiovasculares y del sistema nervioso central.

En una realización, los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona de la invención tienen la fórmula (I):



o un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R^a se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

(3) hidroxilo,

(4) alcoxilo C_1-C_6 ,

(5) tiol,

(6) alquiltiol C_1-C_6 ,

(7) alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido,

(8) amino o amino sustituido,

(9) arilo sustituido o no sustituido,

(10) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(11) heterociclilo sustituido o no sustituido;

R se selecciona del grupo que consiste en

5 (1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

(3) alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

(4) alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

(5) cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido,

10 (6) cicloalquenilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido,

(7) arilo sustituido o no sustituido,

(8) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(9) heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^b se selecciona del grupo que consiste en

15 (1) cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido,

(2) cicloalquenilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido,

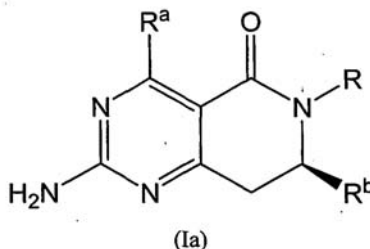
(3) arilo sustituido o no sustituido,

(4) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(5) heterociclilo sustituido o no sustituido; y

20 con la condición de que cuando R^a es amino, entonces R^b no es fenilo, 4-alquil-fenilo, 4-alcoxi-fenilo o 4-halo-fenilo.

Otras realizaciones proporcionan un compuesto que tienen la fórmula (Ia)



25 o un tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R, R^a y R^b son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I) y con la condición de que cuando R^a es amino, entonces R^b no es fenilo, 4-alquil-fenilo, 4-alcoxi-fenilo o 4-halo-fenilo.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (I) o (Ia), R^a es hidrógeno.

En otras realizaciones, R^a es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, R^a es alquilo C₁-C₆ o halo-alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones de este tipo, R^a es

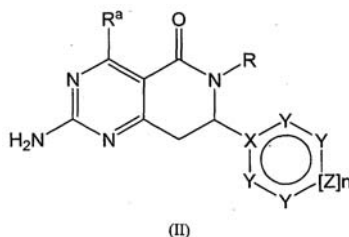
metilo.

En algunas realizaciones, R^b es arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones de este tipo, R^b se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, tiazolilo y tienilo, cada uno de los cuales pueden estar sustituido o no sustituido. En algunos aspectos, la invención proporciona compuestos en los que los grupos R^b anteriormente mencionados están sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En otros aspectos los grupos R^b están sustituidos con halógeno. Aún en otros aspectos los grupos R^b están sustituidos con flúor. Aún en otros aspectos, los grupos R^b están sustituidos con alquilo, haloalquilo, alcoxilo y haloacoxilo. En algunos aspectos, los grupos R^b están sustituidos con metilo. En otros aspectos, los grupos R^b están sustituidos con metoxilo.

En otras realizaciones, R^b se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido, heterociclilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo C_3-C_7 sustituido y cicloalquenilo C_5-C_7 sustituido, en los que dicho arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 y cicloalquenilo C_5-C_7 se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, oxadiazol, tiadiazol, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, tienilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo y ciclopentenilo. En algunos aspectos, los grupos mencionados anteriormente están sustituidos con de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo y haloalcoxilo.

En algunas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido y alquilo sustituido. En algunas realizaciones de este tipo, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, alilo, 3-metil-butilo e isobutilo. En otras realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, metilo, 3-aminopropilo y 2-metil-2-morfolinopropilo. Aún en otra realización, R es hidrógeno.

En otra realización, los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona tienen la fórmula (II):



o un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que

n es 0 ó 1,

en los que R^a se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

(3) hidroxilo,

(4) alcoxilo C_1-C_6 ,

(5) tiol,

(6) alquiltiol C_1-C_6 ,

(7) alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido,

(8) amino o amino sustituido,

(9) arilo sustituido o no sustituido,

(10) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(11) heterociclilo sustituido o no sustituido;

en los que R se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

5 (3) alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

(4) alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

(5) cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido,

(6) cicloalquenilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido,

(7) arilo sustituido o no sustituido,

10 (8) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(9) heterociclilo sustituido o no sustituido,

en los que cuando n es 1, X es C, Y se selecciona en cada posición independientemente de CQ¹ y N, y Z se selecciona de CR² y N con la condición de que no más de 3 grupos Y y Z son N, y

15 en los que cuando n es 0, X es C o N, Y se selecciona en cada posición independientemente de CQ¹, N, NQ², O y S con la condición de que no más de 4 grupos X e Y son N y NQ² y no más de 1 grupo Y es S u O;

en los que Q¹ se selecciona en cada posición independientemente del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

(3) alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

20 (4) alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

(5) alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

(6) cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido,

(7) cicloalquenilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido,

(8) arilo sustituido o no sustituido,

25 (9) heteroarilo sustituido o no sustituido,

(10) heterociclilo sustituido o no sustituido,

(11) amino sustituido o no sustituido,

(12) -OR³ o -SR³,

(13) -C(O)R³, -CO₂R³, -C(O)N(R³)₂, -S(O)R³, -SO₂R³ o -SO₂N(R³)₂,

30 (14) -OC(O)R³, -N(R³)C(O)R³ o -N(R³)SO₂R³,

(15) -CN, y

(16) -NO₂;

en los que Q^2 se selecciona en cada posición independientemente del grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (3) alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido,
- (4) alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido,
- 5 (5) alquinilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido,
- (6) cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o no sustituido,
- (7) cicloalquenilo C_5-C_7 sustituido o no sustituido,
- (8) arilo sustituido o no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido o no sustituido, y
- 10 (10) heterociclilo sustituido o no sustituido;

en los que R^2 se selecciona del grupo que consiste en

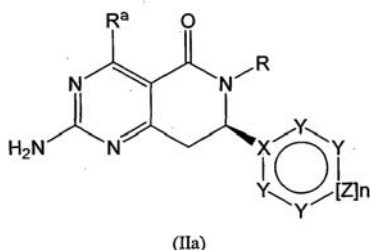
- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C_1-C_3 sustituido o no sustituido, y
- 15 (4) $-OR^3$, $-SR^3$ o NHR^3 ;

en los que R^3 se selecciona en cada posición independientemente del grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido,
- (3) alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido,
- 20 (4) alquinilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido,
- (5) cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o no sustituido,
- (6) cicloalquenilo C_5-C_7 sustituido o no sustituido,
- (7) arilo sustituido o no sustituido,
- (8) heteroarilo sustituido o no sustituido, y
- 25 (9) heterociclilo sustituido o no sustituido,

con la condición de que cuando R^a es amino, entonces X, Y, Z y n juntos no forman un grupo fenilo, 4-alquil-fenilo, 4-alcoxi-fenilo o 4-halo-fenilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona tienen la fórmula (IIa):



o un tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R^a , R, X, Y, Z y n son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (II) y con la condición de que cuando R^a es amino, entonces X, Y, Z y n juntos no forman un grupo fenilo, 4-alquil-fenilo, 4-alcóxi-fenilo o 4-halo-fenilo.

5 En algunas realizaciones cuando n es 0, X es C e Y adyacente a X no es O.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (II) o (IIa), R^a es hidrógeno.

En otras realizaciones, R^a es alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, R^a es alquilo C_1 - C_6 o halógeno alquilo C_1 - C_6 . En algunas realizaciones de este tipo, R^a es metilo.

10 Para los compuestos de fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa), los grupos alquilo sustituidos representativos incluyen grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo y sulfonamidoalquilo.

Los grupos arilo representativos incluyen grupos fenilo.

15 Los grupos heteroarilo representativos incluyen grupos piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo y tienilo.

En una realización, uno de Q^1 o Q^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido y no sustituido, piridilo sustituido y no sustituido, pirimidinilo sustituido y no sustituido, pirazinilo sustituido y no sustituido, indolilo sustituido y no sustituido, tiazolilo sustituido y no sustituido y tienilo sustituido y no sustituido.

20 En una realización, uno de Q^1 o Q^2 se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo y bencilamino.

En una realización, uno de Q^1 o Q^2 se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo y ciclopentilo.

En una realización, uno de Q^1 o Q^2 se selecciona del grupo que consiste en ciclohexenilo y ciclopentenilo.

25 En una realización, uno de Q^1 o Q^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido, heterociclilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo C_3 - C_7 sustituido y cicloalquenilo C_5 - C_7 sustituido, en los que dicho arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3 - C_7 y cicloalquenilo C_5 - C_7 se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, oxadiazol, tiadiazol, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, tienilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo y ciclopentenilo. En algunos aspectos, los grupo anteriormente mencionados están sustituidos con de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcóxilo, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo y haloalcóxilo.

30 En una realización, uno de Q^1 o Q^2 se selecciona de piridilo sustituido y no sustituido, pirazinilo sustituido y no sustituido, fenilo sustituido y no sustituido, isoquinolinilo sustituido y no sustituido, pirimidinilo sustituido y no sustituido, pirazolilo sustituido y no sustituido y furanilo sustituido y no sustituido. En algunos aspectos, los grupos mencionados anteriormente están sustituidos con de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcóxilo, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo y haloalcóxilo.

En otras realizaciones uno de Q^1 o Q^2 se selecciona del grupo que consiste en (2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, 2-acetamidofenilo, 2-aminocarbonilfenilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-4-metoxi-

5 pirimidin-5-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridin-3-ilo, 2-cloro-fenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-difluoro-3-metoxifenilo, 2-etil-fenilo, 2-etoxi-tiazol-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 2-hidroximetil-3-metoxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 2-isoquinolin-4-ilo, 2-metoxi-5-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo, 2-metil-fenilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-fenoxifenilo, 2-piridin-3-ilo, 2-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-acetamidofenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-bromo-fenilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-etil-4-metil-fenilo, 3-etinil-fenilo, 3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-fluorofenilo, 3-fluoro-pirazin-2-ilo, 3-metanosulfonamidofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxi-pirazin-2-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ilo, 3-metilfenilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4,5-dimetoxi-pirimidin-2-ilo, 4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 4-difluoro-2-metil-fenilo, 4-etoxi-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-5-ilo, 4-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-fenilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetoxi-pirazin-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-amino-6-etoxi-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-3-metil-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 6-acetil-piridin-2-ilo, 6-cloro-pirazin-2-ilo, 6-etoxipirazin-2-ilo, 6-etoxi-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilo, 6-metoxipirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo y 6-trifluorometil-piridin-2-ilo.

En una realización Q^1 es halógeno.

En una realización Q^1 es alquilo. En algunos aspectos, Q^1 es metilo.

25 En una realización, R^2 se selecciona de hidrógeno y flúor. En algunos aspectos, R^2 es flúor.

En una realización, R^2 se selecciona de alquilo. En algunos aspectos, R^2 es metilo.

En una realización, R^2 se selecciona de alcoxilo. En algunos aspectos, R^2 es metoxilo.

En una realización Q^1 es OR^3 .

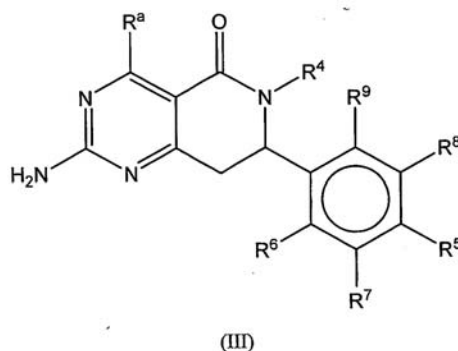
En una realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 En una realización, R^3 se selecciona de fenilo sustituido y no sustituido, tiazolilo sustituido y no sustituido, piridilo sustituido y no sustituido, pirazinilo sustituido y no sustituido y pirimidinilo sustituido y no sustituido.

En una realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en 2-aminoetilo, 2-piperidiniletilo, 2-piperaziniletilo, 2-morfoliniletilo y 2-(N-metilpiperazinil)etilo.

35 En algunas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido y alquilo sustituido. En algunas realizaciones de este tipo, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, alilo, 3-metil-butilo e isobutilo. En otras realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, metilo, 3-aminopropilo y 2-metil-2-morfolinopropilo.

En otra realización de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (III): +++



o un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R^a se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

5 (3) hidroxilo,

(4) alcoxilo C_1-C_6 ,

(5) tiol,

(6) alquiltiol C_1-C_6 ,

(7) alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido,

10 (8) amino o amino sustituido,

(9) arilo sustituido o no sustituido,

(10) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(11) heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

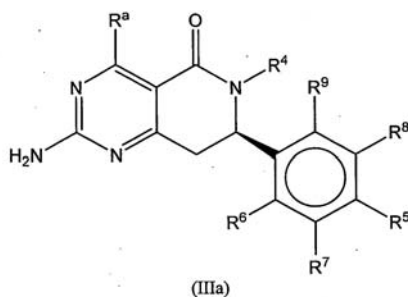
15 R^5 es hidrógeno, alquilo, alcoxilo o halógeno;

cada uno de R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halógeno, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

o un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y con la condición de que cuando R^a es amino y R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno, entonces R^5 no es hidrógeno, alquilo, alcoxilo o halógeno.

20

En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos de fórmula (IIIa):



o un tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R^a , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (III) y con la condición de que cuando R^a es amino y R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno, entonces R^5 no es hidrógeno, alquilo, alcoxilo o halógeno.

25

En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^a es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, R^a es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones de este tipo, R^a es metilo.

30 En algunas realizaciones de la invención, R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, 1-(4-

metoxifenil)etilo, metilo, 3-aminopropilo y 2-metil-2-morfolinopropilo. En otras realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, alilo, 3-metil-butilo e isobutilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno o flúor. En algunos aspectos, R⁵ es flúor.

En algunas realizaciones, R⁵ es metilo o metoxilo.

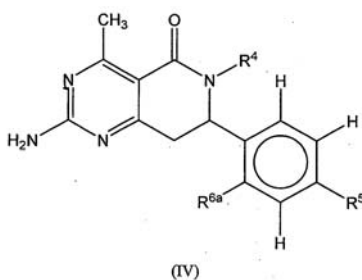
5 En algunas realizaciones, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno hidrógeno.

En algunas realizaciones, R⁶ es arilo o heteroarilo sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo y haloalcoxilo.

10 En algunas realizaciones R⁶ se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido y heteroarilo sustituido, en las que dicho arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en furanilo, pirrolilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, oxadiazol, tiadiazol, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo y tienilo. En algunos aspectos, los grupos mencionados anteriormente están sustituidos con de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo y haloalcoxilo.

15 En otras realizaciones R⁶ se selecciona del grupo que consiste en (2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, 2-acetamidofenilo, 2-aminocarbonilfenilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridin-3-ilo, 2-cloro-fenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-difluoro-3-metoxifenilo, 2-etil-fenilo, 2-etoxi-tiazol-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 2-hidroximetil-3-metoxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 2-isoquinolin-4-ilo, 2-metoxi-5-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo, 2-metil-fenilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-fenoxifenilo, 2-piridin-3-ilo, 2-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-acetamidofenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-bromo-fenilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-etil-4-metil-fenilo, 3-etinil-fenilo, 3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-fluorofenilo, 3-fluoro-pirazin-2-ilo, 3-metanosulfonamidofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxi-pirazin-2-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ilo, 3-metilfenilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4,5-dimetoxi-pirimidin-2-ilo, 4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 4-difluoro-2-metil-fenilo, 4-etoxi-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-piridin-5-ilo, 4-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-fenilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetoxi-pirazin-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-amino-6-etoxi-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-3-metil-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 6-acetil-piridin-2-ilo, 6-cloro-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilo, 6-metoxipirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo y 6-trifluorometil-piridin-2-ilo.

40 En otra realización de la invención, se proporcionan los compuestos de fórmula (IV):



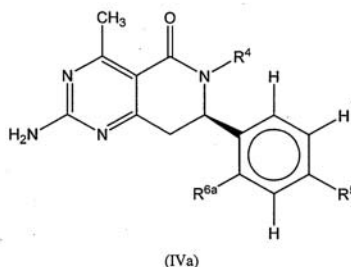
o un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

R⁵ es hidrógeno o halógeno,

R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos de fórmula (IVa):



o un tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R⁴, R⁵ y R^{6a} son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (IV).

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (IV) o (IVa), R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, metilo, 3-aminopropilo y 2-metil-2-morfolinopropilo. En otras realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, alilo, 3-metil-butilo e isobutilo.

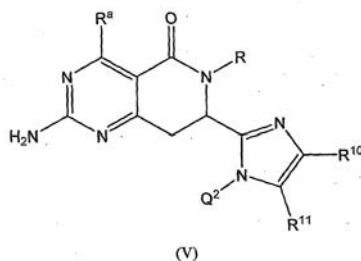
En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno o flúor. En algunos aspectos R⁵ es flúor.

En algunos aspectos, R^{6a} es arilo o heteroarilo sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo y haloalcoxilo.

En algunas realizaciones R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido y heteroarilo sustituido, en los que dicho arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en furanilo, pirrolilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, oxadiazol, tiadiazol, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo y tienilo. En algunos aspectos, los grupos mencionados anteriormente están sustituidos con de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo y haloalcoxilo.

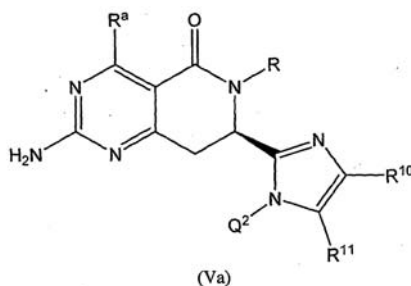
En algunas realizaciones, R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en (2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, 2-acetamidofenilo, 2-aminocarbonilfenilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridin-3-ilo, 2-cloro-fenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-difluoro-3-metoxifenilo, 2-etil-fenilo, 2-etoxi-tiazol-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 2-hidroximetil-3-metoxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 2-isoquinolin-4-ilo, 2-metoxi-5-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo, 2-metilmetilfenilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-fenoxifenilo, 2-piridin-3-ilo, 2-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-acetamidofenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-bromo-fenilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-etil-4-metil-fenilo, 3-etinil-fenilo, 3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-fluorofenilo, 3-fluoro-pirazin-2-ilo, 3-metanosulfonamidofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxipirazin-2-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ilo, 3-metilfenilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4,5-dimetoxi-pirimidin-2-ilo, 4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 4-difluoro-2-metil-fenilo, 4-etoxi-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-5-ilo, 4-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-fenilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetoxi-pirazin-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-amino-6-etoxi-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-3-metil-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 6-acetil-piridin-2-ilo, 6-cloro-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilo, 6-metoxipirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo y 6-trifluorometil-piridin-2-ilo.

En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (V)



en la que R^{10} y R^{11} son independientemente Q^1 y R^a , R , Q^1 y Q^2 son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (II).

- 5 En otra realización, los compuestos de 2-amino-quinazolin-5-ona tienen la fórmula (Va)



en la que R^{10} y R^{11} son independientemente Q^1 y R^a , R , Q^1 y Q^2 son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (V).

En algunos aspectos de los compuestos de fórmula (V) y (Va), R^a es metilo.

- 10 En otros aspectos de los compuestos de fórmula (V) y (Va), R^a es hidrógeno.

En algunos aspectos de los compuestos de fórmula (V) y (Va), R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, metilo, 3-aminopropilo y 2-metil-2-morfolinopropilo. En otros aspectos, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, alilo, 3-metil-butilo e isobutilo.

- 15 En algunos aspectos de los compuestos de fórmula (V) y (Va), Q^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3 - C_7 sustituido o no sustituido y cicloalquenilo C_5 - C_7 sustituido o no sustituido. En otros aspectos dichos arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3 - C_7 y cicloalquenilo C_5 - C_7 se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, oxadiazol, tiadiazol, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, tienilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo y ciclopentenilo. En algunos aspectos, los grupos mencionados anteriormente están sustituidos con de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo y haloalcoxilo.
- 20

- 25 En otros aspectos de los compuestos de fórmula (V) y (Va), Q^2 se selecciona del grupo que consiste en (2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, 2-acetamidofenilo, 2-aminocarbonilfenilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridin-3-ilo, 2-cloro-fenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-difluoro-3-metoxifenilo, 2-etil-fenilo, 2-etoxi-tiazol-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 2-hidroximetil-3-metoxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 2-isoquinolin-4-ilo, 2-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo, 2-metil-fenilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-fenoxifenilo, 2-piridin-3-ilo, 2-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-acetamidofenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-bromo-fenilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-etil-4-metil-fenilo, 3-etinil-fenilo, 3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-fluorofenilo, 3-fluoro-pirazin-2-ilo, 3-metanosulfonamidofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxi-
- 30
- 35

- pirazin-2-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ilo, 3-metilfenilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4,5-dimetoxi-pirimidin-2-ilo, 4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 4-difluoro-2-metil-fenilo, 4-etoxi-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-5-ilo, 4-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-fenilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetoxi-pirazin-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-amino-6-etoxi-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-3-metil-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 6-acetil-piridin-2-ilo, 6-cloro-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi) pirazin-2-ilo y 6-trifluorometil-piridin-2-ilo.
- En una realización de los compuestos de fórmula (V) y (Va), R^9 y R^{10} son hidrógeno. En otro aspecto, uno de R^9 o R^{10} es hidrógeno y el otro es halógeno o alcóxilo C_1-C_6 . En algunos aspectos, uno de R^9 o R^{10} es flúor. En otros aspectos uno de R^9 o R^{10} es metóxilo.
- En una realización, la presente invención proporciona un compuesto o un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en los compuestos del ejemplo 9, tablas 1-5.
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto o un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en
- (R)-2-amino-7-[2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (S)-2-amino-6-bencil-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-[(S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- 2-amino-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5,2'-difluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5-fluoro-2'-trifluorometoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[2-(2-cloro-piridin-3-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(4-fluoro-2-isoquinolin-4-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5,3'-difluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

- 2-amino-7-[2-(4-cloro-piridin-3-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5,2'-difluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5,4'-difluoro-2'-metil-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 5 2-amino-7-(4-fluoro-2-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5-fluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-(3-amino-propil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 10 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5,2'-difluoro-4'-metil-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-4-metil-7-(5,2',3'-trifluoro-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 15 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(3'-dimetilamino-5-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 20 2-amino-7-(4-fluoro-2-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5-fluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 25 (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona; y
- 2-amino-7-(4-fluoro-2-furan-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona.

En otra realización, los compuestos de la presente invención presentan asimetría helicoidal. Más particularmente, los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros, que es una subclase de confórmers que pueden aislarse como especies químicas separadas y que surgen de la rotación limitada alrededor de un enlace sencillo.

- 30 En otros aspectos, la presente invención proporciona métodos para fabricar compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona. Los métodos de preparación de compuestos representativos de la invención se describen en los ejemplos 1-8. Se contempla adicionalmente que, además de los compuestos de fórmula (I), productos intermedios y sus correspondientes métodos de síntesis se incluyen dentro del alcance de la invención.

- 35 En otros aspectos, la presente invención proporciona composiciones que incluyen los inhibidores de HSP90 descritos en el presente documento y métodos que utilizan los inhibidores de HSP90 descritos en el presente documento.

En un aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) o (Va)) o un estereoisómero, tautómero, o profármaco o sal farmacéutico aceptable del mismo junto con un portador farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un sujeto humano o animal, o bien solo o bien junto con otros agentes anticancerígenos.

Se contemplan varios agentes anticancerígenos adecuados que van a usarse como agentes terapéuticos de combinación para su uso en las composiciones y usos de la presente invención. Los agentes anticancerígenos adecuados que van a usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen agentes que inducen apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerígenos, toxinas, y/o radionúclidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones [por ejemplo, IFN- α] e interleucinas [por ejemplo, IL-2]); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyético; agentes que inducen la diferenciación de células tumorales (por ejemplo, ácido retinoico todo trans); reactivos de terapia génica; nucleótidos y reactivos de terapia antisentido; vacunas tumorales; inhibidores de angiogénesis y similares. Los expertos en la técnica conocen otros numerosos ejemplos de compuestos quimioterapéuticos y terapias anticancerígenas adecuadas para la co-administración con los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona de la invención.

En determinadas realizaciones, los agentes anticancerígenos que van a usarse en combinación con los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona de la invención comprenden los agentes que inducen o estimulan la apoptosis. Los agentes que inducen apoptosis incluyen, pero no se limitan a, radiación; inhibidores de cinasa (por ejemplo, Inhibidor de cinasa de receptor del factor de crecimiento epidérmico, inhibidor de cinasa de receptor del factor de crecimiento endotelial vascular [VEGFR], inhibidor de cinasa de receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, inhibidor de cinasa de receptor I del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y inhibidores de cinasa de Bcr-Abl tales como STI-571 [Gleevec o Glivec]); moléculas antisentido; anticuerpos [por ejemplo, herceptina y rituxan]; antiestrógenos [por ejemplo, raloxifeno y tamoxifeno]; antiandrógenos [por ejemplo, flutamida, bicalutamida, finasterida, amino-glutetamida, ketoconazol y corticosteroides]; inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) [por ejemplo, celecoxib, meloxicam, NS-398 y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)]; y fármacos quimioterápicos contra el cáncer [por ejemplo, irinotecan (Camptosar), CPT-11, fludarabina (Fludara), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, Mylotarg, VP-16, cisplatino, 5-FU, doxorubicina, Taxotere o Taxol]; moléculas de señalización celular; ceramidas y citocinas y estaurosporina.

En otros aspectos, la invención proporciona usos de los compuestos y composiciones descritos en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse en el tratamiento del cáncer. Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento también pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (por ejemplo, un compuesto o composición de fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) o (Va)) para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, tal como cáncer, en un sujeto humano o animal que necesita tal tratamiento.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (por ejemplo, un compuesto o composición de fórmula (I)-(V)) para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular en un sujeto humano o animal que necesita tal tratamiento.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) y (Va)) en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento del cáncer, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular en un sujeto humano o animal que necesita tal tratamiento.

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de HSP90. Los inhibidores son útiles en composiciones farmacéuticas para el uso humano o veterinario donde la inhibición de HSP90 se indica, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares tales como crecimiento celular canceroso y/o tumoral mediado por HSP90. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de cánceres humanos o animales (por ejemplo, murino), incluyendo, por ejemplo, pulmón y bronquios; próstata; mama; páncreas; colon y recto; tiroides; estómago; hígado y conducto biliar intrahepático; riñón y pelvis renal; vejiga urinaria; cuerpo uterino; cuello uterino; ovario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma de no Hodgkin; melanoma; y adenoma vellosa de colon.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona

(por ejemplo un compuesto de fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), y (Va)) para el tratamiento de un trastorno mediado por HSP90. En algunos aspectos, el trastorno mediado por HSP90 es un trastorno proliferativo celular, viral, autoinmunitario, cardiovascular y del sistema nervioso central.

- 5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (por ejemplo un compuesto de fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), y (Va)) para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular, viral, autoinmunitario, cardiovascular o del sistema nervioso central.

- 10 Un ensayo representativo para determinar la actividad inhibidora de HSP90 se describe en el ejemplo 10. En una realización preferida, los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona de la invención tienen un valor de CI_{50} para inhibir la actividad de HSP90 inferior a o igual a 100 μM . En realizaciones más preferidas, el valor de CI_{50} es inferior a o igual a 50 μM , incluso más preferido con un valor de CI_{50} inferior a o igual a 25 μM . Una realización aún más preferida tiene los valores de CI_{50} inferiores a o iguales a 10 μM , e incluso en realizaciones más preferidas tienen los valores de CI_{50} inferiores a o iguales a 1 μM .

Se proporcionan las siguientes definiciones para entender mejor la invención.

- 15 “Alquilo” o “alquilo no sustituido” se refiere a grupos hidrocarbilo saturados que no contienen heteroátomos. Por tanto, la expresión incluye grupos alquilo de cadena lineal tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. La expresión también incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a los siguientes que se proporcionan a modo de ejemplo: $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_2CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_2CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2C(CH_2CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$. Por tanto la expresión “grupos alquilo” incluye grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciarios. Los grupos alquilo preferidos incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 12, de 1 a 6, o de 1 a 3 átomos de carbono.

- 25 “Alquilenos” o “alquilenos no sustituidos” se refiere a los mismos residuos que se indicaron anteriormente para “alquilo,” pero teniendo dos puntos de unión. Grupos alquilenos a modo de ejemplo incluyen etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) y dimetilpropileno ($-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$).

- 30 “Alquenilo” o “alquenilo no sustituido” se refiere a radicales hidrocarbilo de cadena lineal y cadena ramificada que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono y desde 2 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono. Los grupos alquenilo preferidos incluyen grupos alquenilo ramificados y de cadena lineal que tienen de 2 a 12 o de 2 a 6 átomos de carbono.

- 35 “Alquinilo” o “alquinilo no sustituido” se refiere a radicales hidrocarbilo de cadena lineal y cadena ramificada que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y desde 2 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono. Los grupos alquinilo preferidos incluyen grupos alquinilo ramificados y de cadena lineal que tienen de 2 a 12, o de 2 a 6 átomos de carbono.

“Cicloalquilo” o “cicloalquilo no sustituido” se refiere a un sustituyente alquilo mono o policíclico. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo preferidos tienen de 3 a 7 átomos de carbono.

- 40 “Cicloalquenilo” o “cicloalquenilo no sustituido” se refiere a sustituyentes alquilo mono o policíclico que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de anillo. Los grupos cicloalquenilo preferidos tienen de 5 a 7 átomos de carbono e incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo.

- 45 “Alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en el que uno o más enlaces a un carbono(s) o hidrógeno(s) están sustituidos por un enlace a átomos de no hidrógeno o no carbono tales como, pero sin limitarse a, un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxilo, grupos aroxilo y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos sulfuro de alquilo y ariilo, sulfona, sulfonilo y sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilarilamino, diarilamino, N-óxidos, imidas y enaminas. Grupos alquilo sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo(s) de carbono o hidrógeno está(n) sustituido(s) por un enlace de orden superior (por ejemplo, un doble o triple enlace) a un heteroátomo tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; o nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Los grupos alquilo sustituidos incluyen además grupos alquilo en los que uno o más enlaces a un átomo(s) de carbono o hidrógeno está(n) sustituido(s) por un enlace en un grupo ariilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalquenilo. Los grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen, entre otros, grupos alquilo en los que uno o más enlaces a un

átomo de carbono o hidrógeno está(n) sustituido(s) por uno o más enlaces al grupo flúor, cloro o bromo. Otro grupo alquilo sustituido preferido es el grupo trifluorometilo y otros grupos alquilo que contienen el grupo trifluorometilo. Otros grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen aquellos en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno está sustituido por un enlace a un átomo de oxígeno de manera que el grupo alquilo sustituido contiene un grupo hidroxilo, alcoxilo o ariloxi. Otros grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen grupos alquilo que tienen un amino, o un heterociclamino, arilamino, alquilamino sustituido o no sustituido. Aún otros grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen aquellos en los que uno o más enlaces a un átomo(s) de carbono o hidrógeno está sustituido por un enlace a un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo. Ejemplos de alquilo sustituido son: $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NH(CH_3)$, $-(CH_2)_3NH(CH_3)_2$, $-CH_2C(=CH_2)CH_2NH_2$, $-CH_2C(=O)CH_2NH_2$, $-CH_2S(=O)_2CH_3$, $-CH_2OCH_2NH_2$, $-CH_2CO_2H$. Ejemplos de sustituyentes de alquilo sustituido son: $-CH_2OH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, $OC(=O)CH_3$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(CH_3)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$ y halógeno.

“Alquenilo sustituido” tiene el mismo significado con respecto a grupos alquenilo no sustituido que los grupos alquilo sustituidos tiene con respecto a los grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alquenilo sustituido incluye grupos alquenilo en los que un átomo de no carbono o no hidrógeno está unido a un carbono doblemente unido a otro carbono y aquellos en los que uno de los átomos de no carbono o no hidrógeno está unido a un carbono que no está implicado en un doble enlace a otro carbono.

“Alquinilo sustituido” tiene el mismo significado con respecto a grupos alquinilo no sustituidos que los grupos alquilo sustituidos tienen con respecto a los grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alquinilo sustituido incluye grupos alquinilo en los que un átomo de no carbono o no hidrógeno está unido a un carbono triplemente unido a otro carbono y aquellos en los que un átomo de no carbono o no hidrógeno está unido a un carbono que no está implicado en un triple enlace a otro carbono.

“Cicloalquilo sustituido” tiene el mismo significado con respecto a los grupos cicloalquilo no sustituidos que los grupos alquilo sustituidos tienen con respecto a los grupos alquilo no sustituidos.

“Cicloalquenilo sustituido” tiene el mismo significado con respecto a los grupos cicloalquenilo no sustituidos que los grupos alquilo sustituidos tienen con respecto a los grupos alquilo no sustituidos.

“Arilo” o “arilo no sustituido” se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y policíclicos que no contienen heteroátomos de anillo. Tales grupos pueden contener desde 6 hasta 14 átomos de carbono pero preferiblemente 6. Los restos arilo a modo de ejemplo, empleados como sustituyentes en compuestos de la presente invención incluyen fenilo y naftilo.

“Aralquilo” o “arilaquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo tal como se definió anteriormente. Normalmente, los grupos aralquilo empleados en los compuestos de la presente invención tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono incorporados dentro de la parte alquilo del grupos aralquilo. Los grupos aralquilo adecuados empleados en los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, bencilo y similares. “Heteroarilalquilo” o “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo tal como se definió anteriormente. Normalmente, los grupos heteroarilalquilo empleados en los compuestos de la presente invención tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono incorporados dentro de la parte alquilo del grupo aralquilo. Los grupos heteroarilalquilo adecuados empleados en los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, picolilo y similares.

“Alcoxilo” se refiere a $R^{20}O-$ en el que R^{20} es alquilo C_1-C_7 o alquilo sustituido. En algunas realizaciones, R^{20} es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos representativos de grupos alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, t-butoxilo, trifluorometoxilo y similares.

“Amino” se refiere en el presente documento al grupo $-NH_2$.

“Amino sustituido” se refiere al grupo $-NR^{60}R^{61}$ en el que R^{60} y R^{61} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo; heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico, grupo heterocíclico sustituido, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -alquilo sustituido”, y en el que R^{60} y R^{61} están unidos, junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido siempre que R^{60} y R^{61} no sean ambos hidrógeno. Cuando R^{60} es hidrógeno y R^{61} es alquilo, el grupo amino sustituido en ocasiones se denomina en el presente documento como alquilamino. Cuando R^{60} y R^{61} son alquilo, el grupo amino sustituido en ocasiones se denomina en el presente documento como dialquilamino. Cuando se hace referencia a un amino monosustituido, se entiende que o bien R^{60} o bien R^{61} es hidrógeno pero no ambos. Cuando se hace referencia a un amino disustituido, se entiende que ni R^{60} ni R^{61} es hidrógeno. El término “alquilamino” se refiere en el presente documento al grupo $-NR^{60}R^{61}$ en el que R^{60} es alquilo C_1-C_7 y R^{61} es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 . El término “dialquilamino” se refiere al grupo $-NR^{60}R^{61}$ en el que R^{60} y R^{61} son alquilo C_1-C_7 . El término “arilamino” se refiere en el presente documento al grupo $-NR^{60}R^{61}$ en el que R^{60} es arilo C_5-C_7 y R^{61} es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , o arilo C_5-C_7 .

El término "aralquilamino" se refiere en el presente documento al grupo $\text{-NR}^{60}\text{R}^{61}$ en el que R^{60} es aralquilo y R^{61} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, arilo $\text{C}_5\text{-C}_7$ o aralquilo $\text{C}_5\text{-C}_7$.

"Amidino" se refiere a los restos $\text{R}^{40}\text{-C(=N)-NR}^{41}$ (el radical está en el nitrógeno "N¹") y $\text{R}^{40}(\text{NR}^{41})\text{C=N}$ (el radical está en el nitrógeno "N²"), pudiendo ser R^{40} y R^{41} hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, arilo o aralquilo $\text{C}_5\text{-C}_7$.

5 "Alcoxialquilo" se refiere al grupo $\text{-alq}_1\text{-O-alq}_2$ en el que alq_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, y alq_2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$. El término "ariloxialquilo" se refiere al grupo $\text{-(alquilo C}_1\text{-C}_7\text{)-O-(arilo C}_5\text{-C}_7\text{)}$.

"Alcoxialquilamino" se refiere en el presente documento al grupo $\text{-NR}^{27}\text{-(alcoxialquilo)}$, en el que R^{27} es normalmente hidrógeno, aralquilo $\text{C}_5\text{-C}_7$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$.

10 "Aminocarbonilo" se refiere en el presente documento al grupo -C(O)-NH_2 . "Aminocarbonilo sustituido" se refiere en el presente documento al grupo $\text{-C(O)-NR}^{28}\text{R}^{29}$ en el que R^{28} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ y R^{29} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$. El término "arilaminocarbonilo" se refiere en el presente documento al grupo $\text{-C(O)-NR}^{30}\text{R}^{31}$ en el que R^{30} es arilo $\text{C}_5\text{-C}_7$ y R^{31} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ o arilo $\text{C}_5\text{-C}_7$. "Aralquilaminocarbonilo" se refiere en el presente documento al grupo $\text{-C(O)-NR}^{32}\text{R}^{33}$ en el que R^{32} es aralquilo $\text{C}_5\text{-C}_7$ y R^{33} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, arilo $\text{C}_5\text{-C}_7$ o aralquilo $\text{C}_5\text{-C}_7$.

15 "Aminosulfonilo" se refiere en el presente documento al grupo $\text{-S(O)}_2\text{-NH}_2$. "Aminosulfonilo sustituido" se refiere en el presente documento al grupo $\text{-S(O)}_2\text{-NR}^{34}\text{R}^{35}$ en el que R^{34} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ y R^{35} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$. El término "aralquilaminosulfonilarilo" se refiere en el presente documento al grupo $\text{-(arilo C}_5\text{-C}_7\text{)-S(O)}_2\text{-NH-aralquilo}$.

"Arlóxilo" se refiere a $\text{R}^{50}\text{O-}$ en el que R^{50} es arilo.

20 "Carbonilo" se refiere al grupo divalente -C(O)- . "Alquilcarbonilo" se refiere al grupo -C(O)alquilo . "Arlcarbonilo" se refiere al grupo -C(O)arilo . De manera similar, los términos "heteroarilcarbonilo", "aralquilcarbonilo" y "heteroaralquilcarbonilo" se refieren a -C(O)-R en el que R es respectivamente heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo.

"Carbonilóxilo" se refiere generalmente al grupo -C(O)-O- . Tales grupos incluyen ésteres, -C(O)-O-R^{36} , en el que R^{36} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, arilo o aralquilo $\text{C}_5\text{-C}_7$. El término "arilcarbonilóxilo" se refiere en el presente documento al grupo -C(O)-O-(arilo) . El término "aralquilcarbonilóxilo" se refiere en el presente documento al grupo $\text{-C(O)-O-(aralquilo C}_5\text{-C}_7\text{)}$.

25 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo tal como se definió anteriormente. Normalmente, los grupos cicloalquilalquilo tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono incorporados dentro de la parte alquilo del grupo cicloalquilalquilo.

30 "Carbonilamino" se refiere al grupo divalente -NH-C(O)- en el que el átomo de hidrógeno de la amida del grupo carbonilamino puede estar sustituido por grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, arilo o aralquilo $\text{C}_5\text{-C}_7$. Los grupos carbonilamino incluyen restos tales como ésteres de carbamato $\text{(-NH-C(O)-O-R}^{28}\text{)}$ y amido -NH-C(O)-R^{28} , en los que R^{28} es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, o arilo o aralquilo $\text{C}_5\text{-C}_7$. El término "alquilcarbonilamino" se refiere al grupo -NH-C(O)-R^{28} , en el que R^{28} es alquilo que tiene desde 1 hasta aproximadamente 7 átomos de carbono en su estructura principal. El término "arilcarbonilamino" se refiere al grupo -NH-C(O)-R^{29} en el que R^{29} es arilo $\text{C}_5\text{-C}_7$. De manera similar, el término "aralquilcarbonilamino" se refiere a carbonilamino en el que R^{29} es aralquilo $\text{C}_5\text{-C}_7$.

40 "Guanidino" o "guanidilo" se refiere a restos derivados de guanidina, $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH}_2$. Tales restos incluyen aquellos unidos al átomo de nitrógeno que porta el doble enlace formal (la posición "2" de la guanidina, por ejemplo, diaminometilenamino, $\text{(H}_2\text{N)}_2\text{C=NH-}$) y aquellos unidos a cualquiera de los átomos de nitrógeno que porta un enlace sencillo formal (las posiciones "1" y/o "3" de la guanidina, por ejemplo, $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH-}$). Los átomos de hidrógeno en cualquiera de los nitrógenos pueden estar sustituidos con un sustituyente adecuado, tal como alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, arilo, o aralquilo $\text{C}_5\text{-C}_7$.

45 "Halógeno" o "halo" se refiere a grupos cloro, bromo, flúor y yodo. El término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. Grupos "haloalquilo" incluyen -CF_3 . El término "haloalcoxilo" se refiere a un radical alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. Grupos "haloalcoxilo" incluyen -OCF_3 y $\text{-OCH}_2\text{CF}_3$.

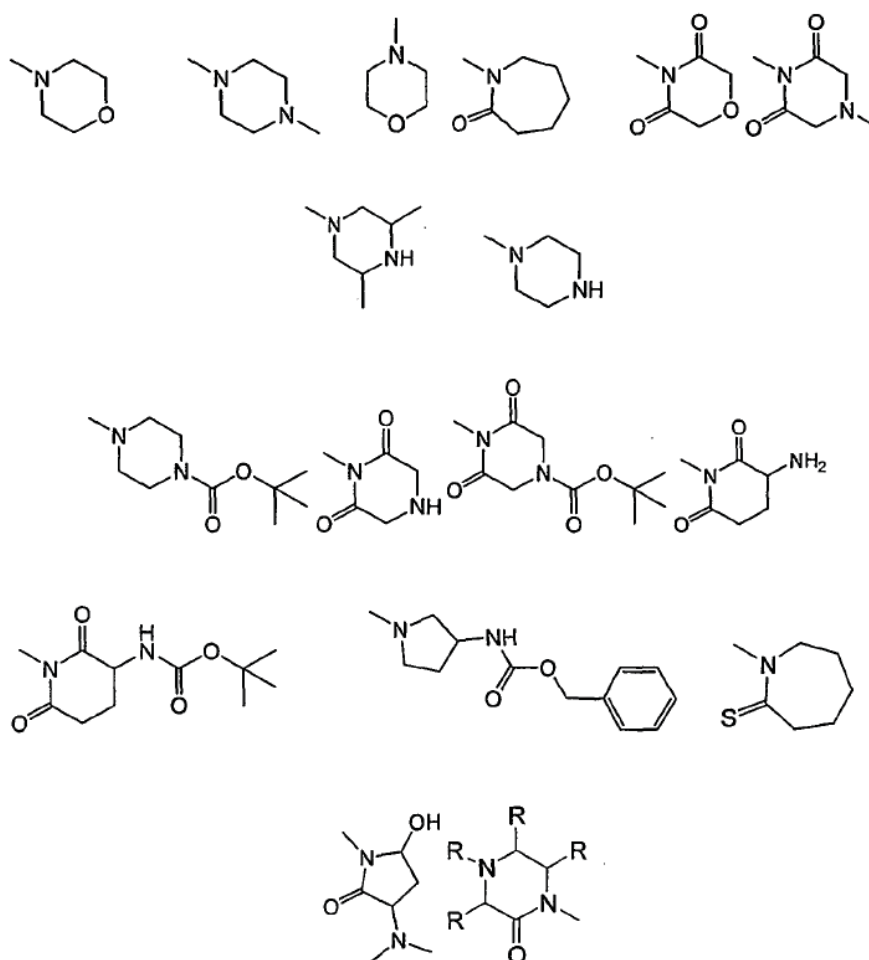
"Hidroxilo" o "hidroxi" se refiere al grupo -OH .

"Grupo heterocíclico" o "grupo heterocíclico no sustituido," "heterociclo" o "heterociclo no sustituido" y "heterociclilo" o "heterociclilo no sustituido," "heterocicloalquilo" o "grupo heterocicloalquilo no sustituido," tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier compuesto de anillo monocíclico o policíclico no aromático que contiene

un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos incluyen anillo de 3 ó 4 miembros que contienen un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre; en el que el anillo de 5 miembros tiene 0-1 dobles enlaces y el anillo de 6 miembros tiene 0-2 dobles enlaces; en el que el nitrógeno y el átomo de azufre pueden estar opcionalmente oxidados; en el que los heteroátomo de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente cuaternizados; e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclico anteriores está condensado a un anillo de benceno u otro anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros independientemente definido anteriormente siempre que el punto de unión sea a través del anillo heterocíclico.

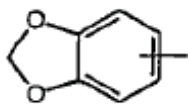
Los restos heterocíclicos pueden estar, por ejemplo monosustituídos o disustituídos con varios sustituyentes independientemente seleccionados, pero sin limitarse a, hidroxilo, alcoxilo, halógeno, oxo ($C=O$), alquilimino ($R^{31}N=$, en el que R^{31} es grupo alquilo o alcoxilo), amino, alquilamino, acilaminoalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, polialcoxilo, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo.

Los grupos heterocíclicos pueden estar unidos en varias posiciones tal como se muestra a continuación tal como será evidente para los expertos en las técnicas de química orgánica y médica junto con la descripción en el presente documento.



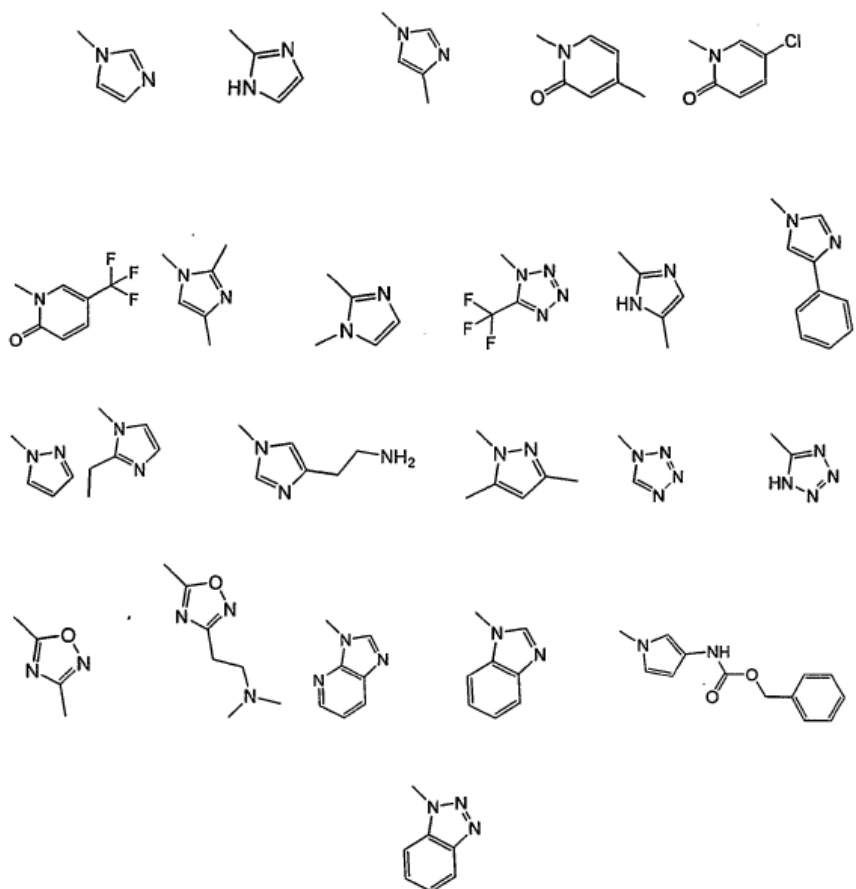
en la que R es H o un sustituyente heterocíclico, tal como se describe en el presente documento.

“Heteroarilo” o “heteroarilo no sustituido” se refiere en el presente documento a un grupo aromático que tiene desde 1 hasta 4 heteroátomos como átomos de anillo en un anillo aromático siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono. El término “heteroarilo” incluye anillos en los que el nitrógeno es el heteroátomo así como anillos parcial y totalmente saturados en los que al menos una estructura cíclica es aromática, tal como, por ejemplo, benzodioxazol (que tiene una estructura heterocíclica condensada con un grupo fenilo, es decir,



5

siempre que el punto de unión sea a través del anillo de heteroarilo. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos adicionalmente y pueden estar unidos a varias posiciones tal como será evidente para los expertos en las técnicas de química orgánica y médica junto con la descripción en el presente documento. Los grupos heteroarilo sustituidos y no sustituidos representativos incluyen, por ejemplo, los encontrados en los compuestos dados a conocer en esta solicitud y en los ejemplos mostrados a continuación



10

Los heteroarilos y heterociclos preferidos tienen de 3 a 14 átomos de anillo y incluyen, por ejemplo: diazapinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, piridilo, piperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, azetidino, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, triazolilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, indazolilo y benzotienilo.

15

“Heteroarilalquilo” o “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo tal como se definió anteriormente. Normalmente, los grupos heteroarilalquilo tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono incorporados dentro de la parte alquilo del grupo heteroarilalquilo.

“Imino” se refiere al grupo NH.

“Nitro” se refiere al grupo NO₂.

“Sulfonilo” se refiere en el presente documento al grupo-SO₂-. “Alquilsulfonilo” se refiere a un sulfonilo sustituido de la estructura -SO₂R⁵²- en el que R⁵² es alquilo C₁-C₇. Los grupos alquilsulfonilo empleados en los compuestos de la

presente invención son normalmente grupos alquilsulfonilo que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono en su estructura principal. Por tanto, los alquilsulfonilo típicos empleados en los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, metilsulfonilo (es decir, en el que R^{55} es metilo), etilsulfonilo (es decir, en el que R^{52} es etilo), propilsulfonilo (es decir, en el que R^{52} es propilo) y similares. El término "arilsulfonilo" se refiere en el presente documento al grupo-SO₂-arilo. El término "heterocicilsulfonilo" se refiere en el presente documento al grupo-SO₂-heterocicilo. El término "aralquilsulfonilo" se refiere en el presente documento al grupo-SO₂-aralquilo. El término "sulfonamido" se refiere en el presente documento a -SO₂NH₂. El término "sulfonamidoalquilo" se refiere a (alquil)SO₂NH₂.

"Tio" o "tiol" se refiere al grupo -SH. "Alquiltio" o "alquiltiol" se refiere a un grupo tio sustituido con un grupo alquilo tal como, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆.

"Tioamido" se refiere al grupo -C(=S)NH₂.

"Opcionalmente sustituido" se refiere a la sustitución opcional de hidrógeno con un radical monovalente o divalente. "Sustituido" se refiere a la sustitución de hidrógeno con un radical monovalente o divalente. A menos que se indique lo contrario, los grupos de sustitución adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alcoxilo, nitro, amino, imino, ciano, halógeno, tio, sulfonilo, tioamido, amidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo, haloalquilo, alquilamino, haloalquilamino, alcoxilo, haloalcoxilo, alcoxi-alquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroaralquil-carbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, arilo y similares. Otros grupos de sustitución adecuados incluyen los sustituyentes indicados para el alquilo sustituido. También se encuentran ejemplos de varios grupos de sustitución adecuados con referencia a los compuestos dados a conocer a lo largo de esta solicitud.

El grupo de sustitución puede estar sustituido por sí mismo. El grupo sustituido en el grupo de sustitución puede ser carboxilo, halógeno, nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, aminocarbonilo, -SR⁴², tioamido, -SO₃H, -SO₂R⁴²; o cicloalquilo, en el que R⁴² es normalmente hidrógeno, hidroxilo o alquilo.

Cuando el sustituyente sustituido incluye un grupo de cadena lineal, la sustitución puede ocurrir o bien dentro de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxipropilo, 2-aminobutilo y similares) o bien en el extremo de cadena terminal (por ejemplo, 2-hidroxietilo, 3-cianopropilo y similares). Los sustituyentes sustituidos pueden ser disposiciones cíclicas o ramificadas, de cadena lineal o de carbono unido de manera covalente o heteroátomos.

A menos que se indique lo contrario, se llega a la nomenclatura de sustituyentes que no se definen de manera explícita en el presente documento nombrando la parte terminal de la funcionalidad seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "alcoxiheteroarilo" se refiere al grupo (alcoxi)-(heteroarilo)-.

Los compuestos preferidos de la invención tienen un peso molecular total inferior a 1000 Dalton, preferiblemente inferior a 750 Dalton. Los compuestos de la invención normalmente tienen un peso molecular mínimo de al menos 150 Dalton. Las realizaciones preferidas de la invención tienen un peso molecular entre 150 y 750 Dalton, realizaciones más preferidas tienen un peso molecular entre 200 y 500 Dalton. Otras realizaciones de la invención son compuestos con un peso molecular entre 300 y 450 Dalton. En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención tienen un peso molecular entre 350 y 400 Dalton.

De manera similar, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución que no pueden permitirse (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Tales patrones de sustitución que no pueden permitirse son bien conocidos por el experto en la técnica.

"Grupo protector de carboxilo" se refiere a un grupo carbonilo que se ha esterificado con uno de los grupos éster protectores de ácido carboxílico comúnmente usados empleados para bloquear o proteger la función de ácido carboxílico mientras que se llevan a cabo reacciones que implican otros sitios funcionales del compuesto. Además, un grupo protector de carboxilo puede unirse a un soporte sólido mediante lo cual el compuesto permanece conectado al soporte sólido como el carboxilato hasta que se escinde mediante métodos hidrolíticos para liberar el correspondiente ácido libre. Los grupos protectores de carboxilo representativos incluyen, por ejemplo, ésteres alquílicos, amidas secundarias y similares.

Algunos de los compuestos de la invención comprenden átomos de carbono asimétricamente sustituidos. Tales átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden dar como resultado que los compuestos de la invención comprendan mezclas de estereoisómeros en un átomo de carbono asimétricamente sustituido particular o un estereoisómero individual. Como resultado, se incluyen en la presente invención mezclas racémicas, mezclas de enantiómeros, así como enantiómeros de los compuestos de la invención. El término configuración "S" y "R", tal como se usa en el presente documento, son tal como se definen por la IUPAC 1974 "RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY," Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976. Los términos α y β se

emplean para las posiciones de anillo de los compuestos cíclicos. El lado α del plano de referencia es el lado sobre el que el sustituyente preferido se encuentra en la posición enumerada inferior. A aquellos sustituyentes que se encuentran en el lado opuesto del plano de referencia se les asigna el descriptor β . Debe observarse que este uso difiere del de los estereocompuestos originales cíclicos, en los que " α " significa "por debajo del plano" e indica configuración absoluta. Las expresiones configuración α y β , tal como se usan en el presente documento, son tal como se define por "Chemical Abstracts Index Guide," Apéndice IV, párrafo 203, 1987.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere al ácido no tóxico o sales de metal alcalinotérreo de los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona de la invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante la purificación y aislamiento final de los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona, o haciendo reaccionar por separado las funciones de base o de ácido con un ácido o una base orgánica o inorgánica adecuados, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruro, bromuro y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como yoduro, bromuro y cloruros de estearilo, miristilo, laurilo y decilo; haluros de aralquilo como bromuro de bencilo y fenetilo y otros. Los productos dispersables o solubles en agua o aceite se obtienen de ese modo.

Ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Sales de adición básicas pueden prepararse *in situ* durante la purificación y aislamiento final de los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona, o por separado haciendo reaccionar los restos de ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina, incluyendo, pero sin limitarse a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se usa en el presente documento se refiere a los profármacos de los compuestos de la presente invención que están, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y similares, conmensurado con una razón riesgo/beneficio razonable, y eficaz para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo mediante hidrólisis en la sangre. Se proporciona una completa discusión en Higuchi, T., y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S Symposium Series 14, y en "Bioreversible Carriers in Drug Design," en Edward B. Roche (ed.), American Pharmaceutical Association, Pergamon Press, 1987.

La expresión "trastorno mediado por HSP90" se refiere a un trastorno que puede tratarse de manera beneficiosa mediante la inhibición de HSP90.

La expresión "enfermedades proliferativas celulares" se refiere a enfermedades que incluyen, por ejemplo, cáncer, tumor, hiperplasia, reestenosis, hipertrofia cardíaca, trastorno inmunitario e inflamación.

El término "cáncer" se refiere a cáncer enfermedades cancerosas que pueden tratarse de manera beneficiosa mediante la inhibición de HSP90, incluyendo, por ejemplo, pulmón y bronquios; próstata; mama; páncreas; colon y recto; tiroides; estómago; hígado y conducto biliar intrahepático; riñón y pelvis renal; vejiga urinaria; cuerpo uterino; cuello uterino; ovario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma de no Hodgkin; melanoma; y adenoma vellosa de colon.

Los compuestos de la invención son útiles *in vitro* o *in vivo* en la inhibición del crecimiento de células cancerosas. Los compuestos pueden usarse solos o en composiciones junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. Los excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de procesamiento y potenciadores y modificadores de administración de fármacos, tales como, por ejemplo, calcio fosfato, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa,

carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinil-pirrolidinona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico y similares, así como combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey, 1991.

- 5 Las cantidades eficaces de los compuestos de la invención generalmente incluyen cualquier cantidad suficiente para inhibir de manera detectable la actividad de HSP90 mediante cualquiera de los ensayos descritos en el presente documento, mediante otros ensayos de actividad de HSP90 conocidos para los expertos en la técnica, o mediante la detección de una inhibición o alivio de síntomas de cáncer.

- 10 La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina y está dentro de la experiencia y criterio del médico habitual.

- Para los fines de la presente invención, una dosis terapéuticamente eficaz será generalmente una dosis diaria total administrada a un huésped en dosis únicas o divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, de desde 0,001 hasta 1000 mg/kg de peso corporal al día y más preferiblemente desde 1,0 hasta 30 mg/kg de peso corporal al día.
- 20 Composiciones de dosificación unitarias pueden contener tales cantidades de submúltiplos de los mismos para preparar las dosis diaria.

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, sublingual, mediante pulverización por aerosolización o inhalación, por vía rectal, o tópica en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos, adyuvantes, portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales tal como se desea.
- 25 La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de ionoforesis. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intrasternal o técnicas de infusión.

- Preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles pueden formularse según la técnica conocida usando agentes humectantes o dispersantes adecuados y agentes de suspensión.
- 30 La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente aceptable de manera parenteral no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-propanodiol. Entre los disolventes y vehículos aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean aceites fijos estériles convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.
- 35

Pueden prepararse supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos en la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

- 40 Formas farmacéuticas sólidas para la administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, tal como es una práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.
- 45

- Las formas farmacéuticas líquidas para la oral administración pueden incluir elixires, jarabes, suspensiones, disoluciones y emulsiones farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tal como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes de suspensión y emulsionantes, ciclodextrinas y agentes edulcorantes, aromatizantes y de perfume.
- 50

- Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Tal como se conoce en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman mediante cristales hidratados mono o multilaminar que se dispersan en un medio acuoso.
- 55 Puede usarse cualquier lípido metabolizable y aceptable fisiológicamente no tóxico que pueda formar liposomas. Las

presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott (ed.), "Methods in Cell Biology", Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, 1976, p. 33 y siguientes.

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más agentes distintos usados en el tratamiento del cáncer. Agentes representativos útiles en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento del cáncer incluyen, por ejemplo, irinotecan, topotecan, gemcitabina, gefitinib, vatalanib, sunitinib, sorafenib, erlotinib, dextrazoxano, gleevec, herceptina, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatino, cisplatino, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, imatinib, antraciclinas, rituximab, trastuzumab, inhibidores de la topoisomerasa I, así como otros agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

Los compuestos anteriores que van a emplearse en combinación con los compuestos de la invención se usarán en cantidades terapéuticas tal como se indica en Physicians' Desk Reference (PDR) 47ª Edición (1993), o cantidades terapéuticamente útiles tales como conocería un experto habitual en la técnica.

Los compuestos de la invención y los otros agentes anticancerígenos pueden administrarse en la dosificación clínica máxima recomendada o en dosis inferiores. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de la invención pueden variarse de modo que se obtenga una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La combinación puede administrarse como composiciones separadas o como una única forma farmacéutica que contiene ambos agentes. Cuando se administran como combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas, que se administran al mismo tiempo o diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos, pueden administrarse como una única composición.

Los antiestrógenos, tales como tamoxifeno, inhiben el crecimiento de cáncer de mama a través de la inducción de la detención del ciclo celular, que requiere la acción del inhibidor del ciclo celular p27Kip. Recientemente, se ha mostrado que la activación de la ruta de Ras-Raf-MAP cinasa altera el estado de fosforilación de p27Kip de modo se atenúe que su actividad inhibitoria en la detención del ciclo celular, contribuyendo de ese modo a la resistencia a antiestrógeno (Donovan, *et al.*, J. Biol. Chem. 276:40888, 2001). Tal como se notifica por y Donovan *et al.*, la inhibición de la señalización de MAPK a través del tratamiento con el inhibidor de MEK cambió el estado de fosforilación de p27 en las líneas celulares de cáncer de mama que no responden a hormonas y al hacer esto, se restablece la sensibilidad hormonal. Por consiguiente, en un aspecto, los compuestos de fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) o (Va) pueden usarse en el tratamiento de cánceres dependientes de hormonas, tales como cánceres de mama y de próstata, para invertir la resistencia a hormonas comúnmente observada en estos cánceres con agentes anticancerígenos convencionales.

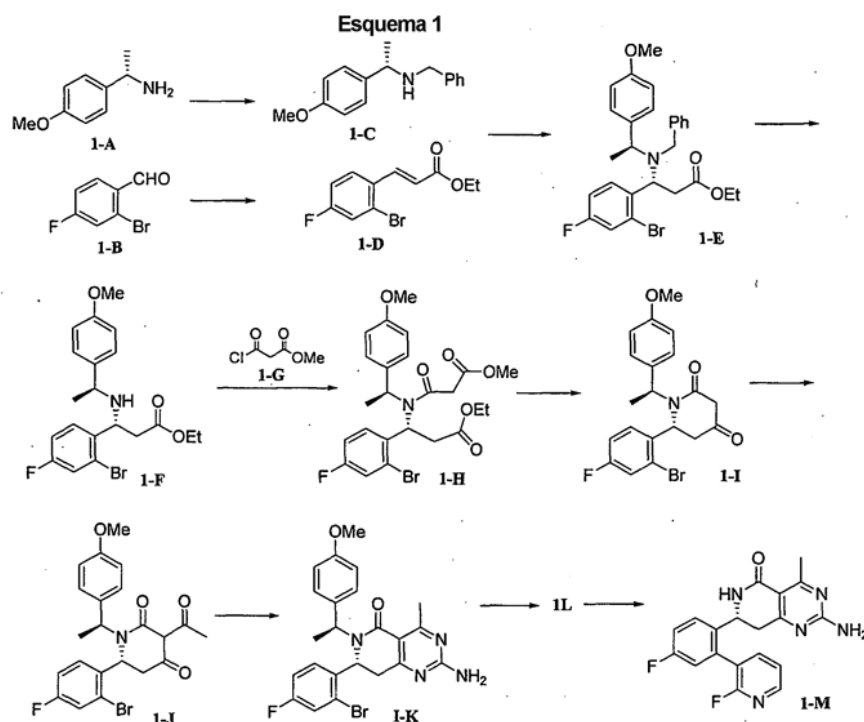
En cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (CML), la translocación cromosómica es responsable de la tirosina cinasa BCR-ABL constitutivamente activada. Los pacientes afectados responden a gleevec, un inhibidor de tirosina cinasa de molécula pequeña, como resultado de la inhibición de la actividad Abl cinasa. Sin embargo, muchos pacientes con enfermedad con estadio avanzado responden a gleevec inicialmente, pero luego recaen más tarde debido a las mutaciones que confieren resistencia en el dominio Abl cinasa. Estudios *in vitro* han demostrado que BCR-Av1 emplea la ruta Raf cinasa para provocar sus efectos. Además, la inhibición de más de una cinasa en la misma ruta proporciona protección adicional contra las mutaciones que confieren resistencia. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se usan los compuestos de fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) o (Va) en combinación con al menos un agente adicional, tal como gleevec, en el tratamiento de cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (CML), para invertir o prevenir la resistencia al, al menos un, agente adicional.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan kits que incluyen uno o más compuestos de la invención. Los kits representativos incluyen un compuesto de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) o (Va)) y un prospecto u otro etiquetado que incluye instrucciones para tratar una enfermedad proliferativa celular administrando una cantidad inhibitoria de HSP90 del compuesto.

La síntesis de los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona representativos se describen en los ejemplos 1-8. Los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona representativos que se prepararon de muestran en las tablas 1-5 en el ejemplo 9.

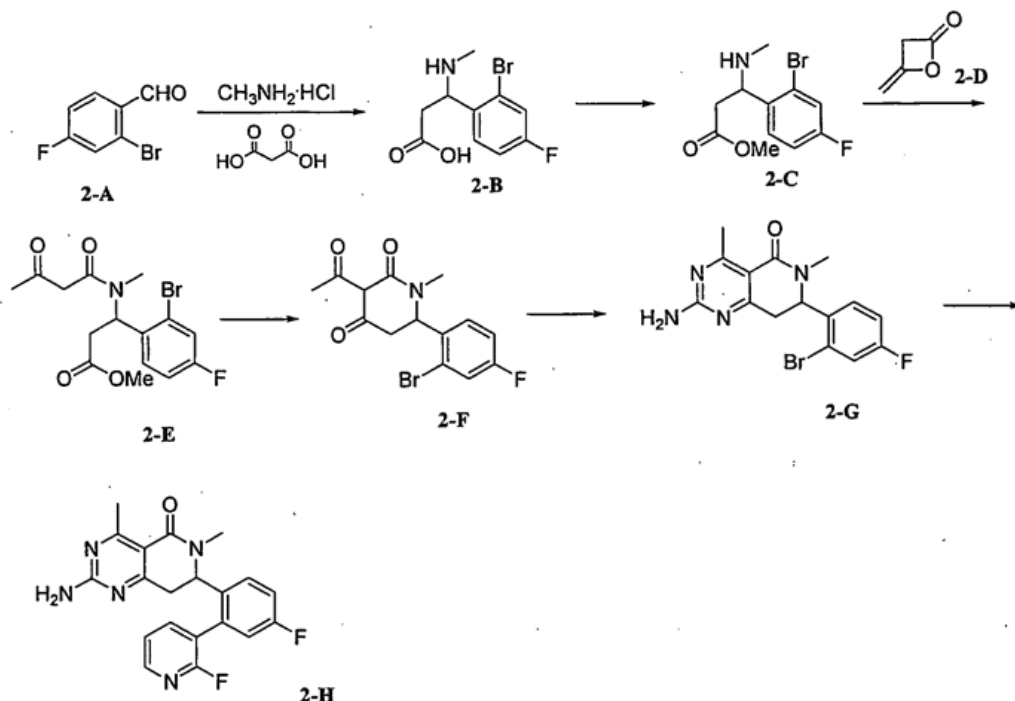
En un aspecto, determinados compuestos de la invención que tienen un resto 7-fenilo sustituido puede prepararse tal como se muestra en el esquema 1. Bencilamina 1-C, preparada a partir de la amina quiral 1-A mediante aminación reductora y cinamato 1-D, preparado a partir de una homologación de Wadsworth Emmons del aldehído

1-B, se acoplan para dar el producto de adición conjugado 1-E (Steven D. Bull, Stephen G. Davies, Santiago Delgado-Ballester, Peter M. Kelly, Luke J. Kotchie, Massimo Gianotti, Mario Laderas y Andrew D. Smith, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, (23), 3112). La eliminación del grupo bencilo se realiza usando 1,1 eq. de nitrato de amonio cérico en acetonitrilo y agua. La amina 1-F resultante se acila con cloruro de metilmalonilo 1-G para dar el compuesto 1-H. Se realiza la ciclación a través de una condensación de Dieckmann tras el tratamiento con base tal como etóxido de sodio. Entonces se trata la lactama resultante con ácido tal como HCl para realizar la descarboxilación y proporcionar el compuesto 1-I. La O-acilación con cloruro de acetilo y el tratamiento con la dimetilaminopiridina catalítica en el disolvente en ebullición tal como acetonitrilo o tolueno para realizar la migración del grupo acetato proporcionan el compuesto 1-J. Se forma la pirimidina I-K tratando I-J con guanidina/EtOH y dimetilamina. El grupo para-metoxibencilo puede eliminarse en esta fase (o tras el acoplamiento de Suzuki) con nitrato de amonio cérico o ácido trifluoroacético. El anillo de fenilo de I-K puede funcionalizarse opcionalmente a través de un acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico adecuado para dar el compuesto de biarilo I-L. La desprotección posterior del grupo para-metoxibencilo proporciona la amina I-M.



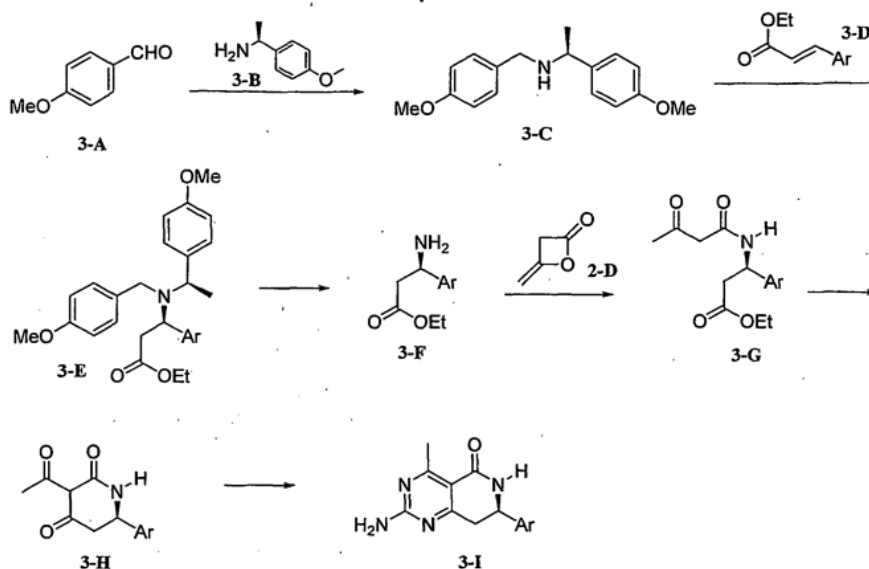
En otro aspecto, determinados compuestos de la invención pueden prepararse tal como se muestra en el esquema 2. La condensación de una amina apropiada tal como metilamina con ácido oxálico y un aldehído deseado tal como 2-A en etanol a reflujo da como resultado la formación de ácido 2-B, que se convierte a continuación en el éster correspondiente 2-C en condiciones de esterificación tales como con cloruro de tionilo en un disolvente alcohólico apropiado a 0°C. La formación de la acetoamida 2-E se efectúa mediante tratamiento del éster 2-C con diceteno 2-D. La ciclación posterior de 2-D en presencia de base tal como metóxido de sodio y con calentamiento en microondas produce la lactama 2-F. La formación de aminopiridina se efectúa en dos etapas, siendo la primera la formación de una enamina intermedia mediante calentamiento de la lactama en una disolución etanólica de pirrolidina en condiciones de microondas y la segunda, adición de guanidina-HCl a esta disolución seguido por calentamiento en microondas adicional. El aislamiento de la aminopirimidina 2-G mediante HPLC de fase inversa seguido por acoplamiento con un ácido arilbórico apropiado en condiciones de Suzuki y el calentamiento en microondas proporciona el compuesto de biarilo 2-H.

Esquema 2



El esquema 3 muestra otros medios para sintetizar determinados compuestos de la invención. La aminación reductora de p-anisol 3-A con (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina 3-B y borohidruro de sodio sobre los tamices moleculares proporciona la amina 3-C. La formación posterior del anión de amina tal como haciendo reaccionar 3-C con n-butil-litio y el tratamiento con el éster de cinamato apropiado 3-D proporciona el producto de adición conjugado 3-E. La desprotección con ácido trifluoroacético proporciona la amina 3-F que puede convertirse en 3-I siguiendo las etapas mostradas en el esquema 2 y descritas anteriormente.

Esquema 3

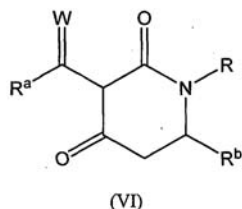


En una realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un ácido para formar una sal de adición de ácido; o
- (b) hacer reaccionar una sal de adición de ácido de fórmula (I) para formar un compuesto de base libre de fórmula

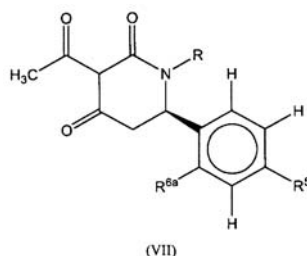
(I); o

(c) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con guanidina o un derivado de guanidina



5 en la que R^a, R y R^b son tal como se definieron para la fórmula (I) y W es O o NR'R'' en la que R' y R'' son independientemente H o alquilo para formar un compuesto de fórmula (I).

En una realización, se proporciona un compuesto intermedio de fórmula (VI) en la que R^a es metilo. En otro aspecto, el compuesto intermedio de fórmula (VI) es un compuesto de fórmula (VII)



en la que

10 R es tal como se define para la fórmula (VI);

R⁵ es hidrógeno o halógeno; y

R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido.

15 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (VI) o (VII), R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido, y alquilo sustituido. En algunas realizaciones de este tipo, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, alilo, 3-metil-butilo e isobutilo. En otras realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, metilo, 3-aminopropilo y 2-metil-2-morfolinopropilo. Aún en otra realización, R es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R⁵ es halógeno. En algunos aspectos R⁵ es flúor.

20 En otras realizaciones R⁵ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^{6a} es halógeno. En algunos aspectos R^{6a} es bromo.

En algunas realizaciones R⁵ y R^{6a} son ambos halógeno. En otras realizaciones R⁵ es flúor y R^{6a} es bromo.

25 En algunas realizaciones R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido y heteroarilo sustituido seleccionándose dicho arilo y heteroarilo del grupo que consiste en furanilo, pirrolilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, oxadiazol, tiadiazol, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo y tienilo.

30 En algunas realizaciones, R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en (2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, 2-acetamidofenilo, 2-aminocarbonilfenilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridin-3-ilo, 2-cloro-fenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-difluoro-3-metoxifenilo, 2-etil-

fenilo, 2-etoxi-tiazol-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 2-hidroximetil-3-metoxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 2-isoquinolin-4-ilo, 2-metoxi-5-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo, 2-metil-fenilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-fenoxifenilo, 2-piridin-3-ilo, 2-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-acetamidofenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-bromo-fenilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-etil-4-metil-fenilo, 3-etinil-fenilo, 3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-fluorofenilo, 3-fluoro-pirazin-2-ilo, 3-metanosulfonamidofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxipirazin-2-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ilo, 3-metilfenilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4,5-dimetoxi-pirimidin-2-ilo, 4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 4-difluoro-2-metil-fenilo, 4-etoxi-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-5-ilo, 4-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-fenilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetoxi-pirazin-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-amino-6-etoxipirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-3-metil-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 6-acetil-piridin-2-ilo, 6-cloro-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-5-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo y 6-trifluorometil-piridin-2-ilo.

En otra realización el derivado de guanidina es acetilguanidina.

En otra realización, se proporciona un uso del compuesto de fórmula (VI) o (VII) para la fabricación de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración.

Ejemplos

Haciendo referencia a los ejemplos que siguen, se sintetizaron compuestos de la presente invención usando los métodos descritos en el presente documento u otros métodos, que se conocen bien en la técnica.

Se caracterizaron los compuestos y/o productos intermedios mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando un sistema de cromatografía de Waters Millenium con un módulo de separación 2690 (Milford, MA). Las columnas analíticas fueron Alltima C-18 de fase inversa, 4,6 x 250 mm de Alltech (Deerfield, IL). Se usó un gradiente de elución, normalmente partiendo del 5% de acetonitrilo/95% de agua y avanzando hasta el 100% de acetonitrilo a lo largo de un periodo de 40 minutos. Todos los disolventes contenían ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1%. Se detectaron los compuestos mediante absorción de luz ultravioleta (UV) a o bien 220 o bien 254 nm. Los disolventes de HPLC procedían de Burdick and Jackson (Muskegan, MI), o Fisher Scientific (Pittsburgh, PA). En algunos casos, se evaluó la pureza mediante cromatografía de capa fina (CCF) usando placas de gel de sílice reforzados con vidrio o plástico, tales como, por ejemplo, láminas flexibles 1B2-F de gel de sílice Baker-Flex. Se detectaron fácilmente los resultados de CCF visualmente bajo luz ultravioleta, o empleando vapor de yodo bien conocido y otras diversas técnicas de tinción.

Se realizó el análisis de espectrometría de masas en uno de dos instrumentos de CL/EM: un sistema de Waters (HPLC Alliance HT y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; columna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema de disolvente: acetonitrilo al 5-95% (o al 35-95% o al 65-95% o al 95-95%) en agua con TFA al 0,05%; velocidad de flujo 0,8 ml/min.; rango de peso molecular 500-1500; voltaje del cono 20 V; temperatura de la columna 40°C) o un sistema Hewlett Packard (serie 1100 HPLC; columna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema de disolvente: acetonitrilo al 1-95% en agua con TFA al 0,05%; velocidad de flujo 0,4 ml/min.; rango de peso molecular 150-850; voltaje del cono 50 V; temperatura de la columna 30°C). Se notificaron todas las masas como las de los iones originales protonados.

Se realiza el análisis de CG-EM en un instrumento Hewlett Packard (cromatógrafo de gases serie HP6890 con un detector selectivo de masas 5973; volumen del inyector: 1 µl; temperatura inicial de la columna: 50°C; temperatura final de la columna: 250°C; tiempo de rampa: 20 minutos; velocidad de flujo del gas: 1 ml/min.; columna: fenilmetilsiloxano al 5%, modelo n.º HP 190915-443, dimensiones: 30,0 m x 25 m x 0,25 mm).

Se realizó el análisis mediante resonancia magnética nuclear (RMN) en algunos de los compuestos con un instrumento de RMN Varian de 300 MHz (Palo Alto, CA). La referencia espectral fue o bien TMS o bien el desplazamiento químico conocido del disolvente. Se procesaron algunas muestras de compuesto a temperaturas

elevadas (por ejemplo, 75°C) para promover el aumento de la solubilidad de la muestra.

Se evalúa la pureza de algunos de los compuestos de la invención mediante análisis elemental (Desert Analytics, Tucson, AZ)

Se determinan los puntos de fusión en un aparato Mel-Temp de Laboratory Devices (Holliston, MA).

- 5 Se llevaron a cabo las separaciones preparativas usando un sistema de cromatografía Flash 40 y KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA), o mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando material de empaquetamiento de gel de sílice (230-400 de malla), o mediante HPLC usando una columna de fase inversa C-18. Los disolventes típicos empleados para el sistema Flash 40 Biotage y cromatografía en columna ultrarrápida fueron diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, hidroxiamina acuosa, y trietilamina. Los disolventes
- 10 típicos empleados para la HPLC de fase inversa fueron concentraciones variables de acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1%.

Las siguientes son abreviaturas usadas en los ejemplos:

ac.: acuoso

Boc: terc-butoxicarbonilo

- 15 BSA: albúmina sérica bovina

Celite tierra de diatomeas

DCM: Diclorometano

eq.: equivalente

Et₃N: trietilamina

- 20 EtOAc: acetato de etilo

CG: cromatografía de gases

h: hora

HPLC: cromatografía de líquidos de alta resolución

Valor de CI₅₀: La concentración de un inhibidor que provoca una reducción del 50% en una actividad medida.

- 25 l: litro

CL/EM: cromatografía líquida/espectrometría de masas

LR-EM: espectrometría de masas de baja resolución

MeOH: metanol

min.: minuto

- 30 ml: mililitro

mm: milímetro

mM: millimolar

mmoles: millimol

nm: nanómetro

NMP: N-metilpirrolidona

RP-HPLC: cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa

ta temperatura ambiente

sat: saturado

5 THF: tetrahidrofurano

TMS: trimetilsilano

CCF: cromatografía de capa fina

TRF: fluorescencia con resolución temporal.

10 Se proporcionó la nomenclatura para los compuestos dados a conocer en esta solicitud usando el software ACD Name versión 5.07 (14 de noviembre de 2001) o ACD Name Batch versión 5.04 (28 de mayo de 2002) disponible de Advanced Chemistry Development, Inc., o usando AutoNom 2000 (nomenclatura automática) para ISIS/Base, que implementa la nomenclatura normalizada de la IUPAC. Se nombraron otros compuestos, productos intermedios y materiales de partida usando nomenclatura IUPAC normalizada.

15 Debe entenderse que los compuestos orgánicos según la invención pueden presentar el fenómeno de tautomería. Puesto que las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar sólo una de las formas tautoméricas posibles, debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautomérica de la estructura trazada.

Los siguientes ejemplos ilustran métodos para preparar compuestos representativos de la invención.

Ejemplo 1

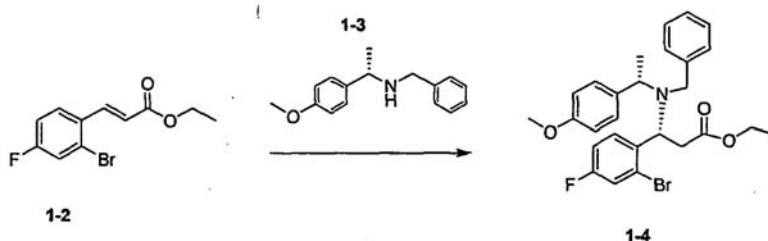
20 Procedimientos representativos para compuestos de la invención

Etapas A: Éster α,β -insaturado



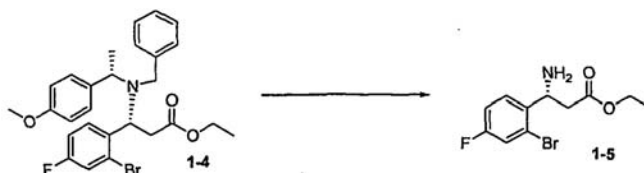
25 Se añadió gota a gota n-butil-litio (84 mmoles) a una disolución con agitación de fosonoacetato de trietilo (88 mmoles) en THF seco (176 ml) a -78°C bajo N_2 . Se dejó agitar la disolución durante 30 min. manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C . Se transfirió la disolución de fosonato a través de una cánula a una disolución de 2-bromo-4-fluorobenzaldehído 1-1 (80 mmoles) en THF (160 ml) a -78°C bajo N_2 . Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción añadiendo NH_4Cl acuoso y entonces se extrajo con EtOAc (x3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con H_2O (x3), salmuera sat. (x3), entonces se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida dando un aceite amarillo pálido. Los cristales blancos se formaron tras enfriar en el refrigerador. Se filtraron los cristales y se lavaron con metanol para proporcionar el compuesto 1-2 puro. Se concentraron las aguas madres, se enfriaron y se filtraron. Se repitió este procedimiento hasta que se recogió la mayoría del rendimiento teórico de E-3-(2-bromo-4-fluorofenil)acrilato de etilo como cristales blancos.

Etapas B: Adición de conjugado de amina asimétrica a éster α,β -insaturado



A una disolución con agitación de (S)-N-bencil-1-(4-metoxifenil)etanamina 1-3 (58 mmoles) en THF seco (116 ml) se le añadió el compuesto 1-2. Se enfrió la reacción hasta -78°C , y se añadió gota a gota n-butil-litio (56,2 mmoles) a -78°C bajo N_2 . Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 40 min. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre NH_4Cl acuoso, y EtOAc, se extrajo con EtOAc (x3), se separaron las fases orgánicas, entonces se lavaron con H_2O (x3), salmuera sat. (x3), entonces se secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se evaporaron a presión reducida dando aceite bruto, que entonces se purificó en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) proporcionando el compuesto 1-4.

Etapa C: Desprotección de CAN (nitrato de amonio cérico)



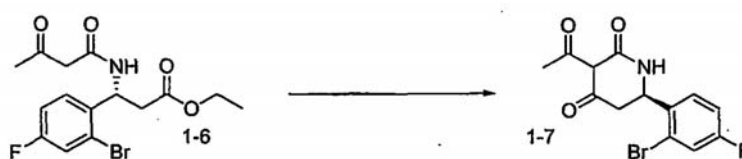
Se disolvió el material de partida 1-4 (81,78 mmoles) en acetonitrilo:agua (5:1, 1,6 l). Mientras se agitaba CAN (490,68 mmoles) se añadió el compuesto 1-4 en tres partes separadas agitando durante 1 h entre cada adición. Entonces se dejó agitar la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Luego, se eliminó el acetonitrilo a vacío, y se extrajo la fase acuosa restante (4 x 400 ml) con EtOAc. Se combinaron las fases de EtOAc, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron produciendo el compuesto 1-5 del producto bruto. Se purificó el producto bruto usando una columna ultrarrápida (MeOH al 5% en DCM).

Etapa D: Acilación



A una disolución con agitación de amina libre 1-5 (5,27 mmoles) en DCM (26 ml) se le añadió trietilamina (21,08 mmoles) y diceteno (6,33 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción hasta que se consideró que era completa mediante CL-EM. Luego se repartió la mezcla entre DCM y NaHCO_3 acuoso, se extrajo con DCM (x3), se combinaron las fases orgánicas, entonces se lavaron con H_2O (x3), salmuera sat. (x3), entonces se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se evaporaron a presión reducida dando aceite bruto, que entonces se purificó en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) proporcionando el compuesto 1-6.

Etapa E: Ciclación



Al vial de reacción que contenía el compuesto 1-6 (1,1 mmoles) en metanol (5 ml) se le añadió NaOMe al 25% en

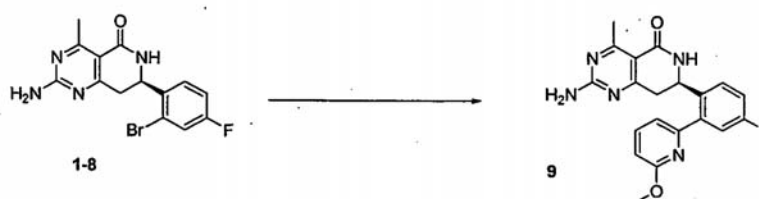
MeOH (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción en el microondas a 144°C durante 5 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso, se lavó con DCM (x3), entonces se lavó con H₂O (x3), salmuera sat. (x3), entonces se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida dando el producto bruto, piperidin-diona 1-7, que se usó directamente en la siguiente etapa.

5 Etapa F: Aminopirimidina-lactama



A la mezcla de piperidindiona 1-7 (0,915 mmoles) y guanidina HCl (4,573 mmoles) en etanol (9 ml) se le añadió pirrolidina (18,3 mmoles). Se trató la mezcla de reacción en microondas (ajuste a potencia máxima) a 160°C durante 10 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se extrajo la mezcla de reacción con DCM (x3), entonces se lavó con H₂O (x3), salmuera sat. (x3), entonces se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida dando el producto bruto 1-8, que entonces se purificó en columna de gel de sílice (EtOAc).

Etapa G: Acoplamiento de Suzuki

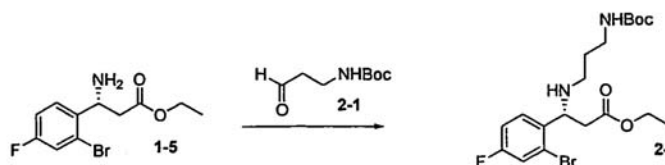


A la mezcla de aminopirimidina-lactama 1-8 (1 eq.), éster o ácido borónico (4 eq.) en DMA se le añadió Pd(dppf)₂Cl₂ (0,4 eq.) y K₂CO₃ 2 M (8 eq.). Se trató la mezcla de reacción en microondas a 120°C durante 15 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se diluyó la mezcla de reacción con DCM (x3), se lavó con H₂O (x3), salmuera sat. (x3), entonces se secó (Na₂SO₄) se filtró, y se evaporó a presión reducida dando el producto bruto, que entonces se purificó en HPLC prep. de fase inversa dando el inhibidor de HSP90 puro.

Ejemplo 2

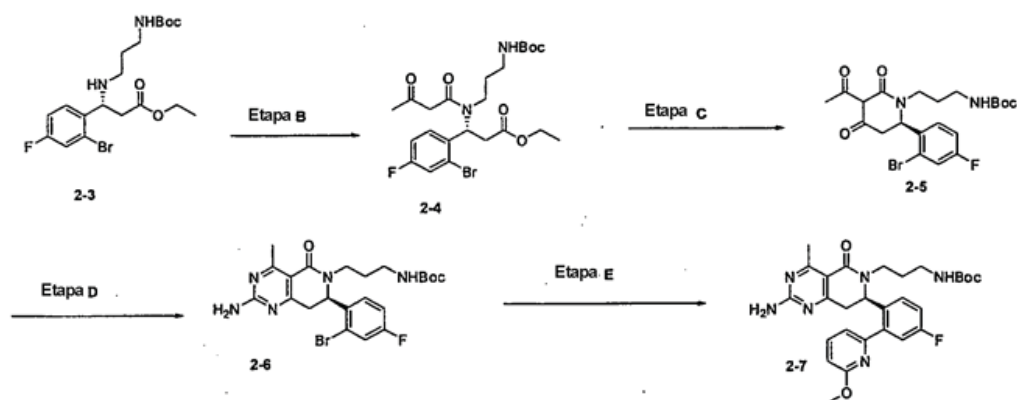
20 Síntesis de compuestos N-alquilados representativos de la invención

Etapa A: Aminación reductora



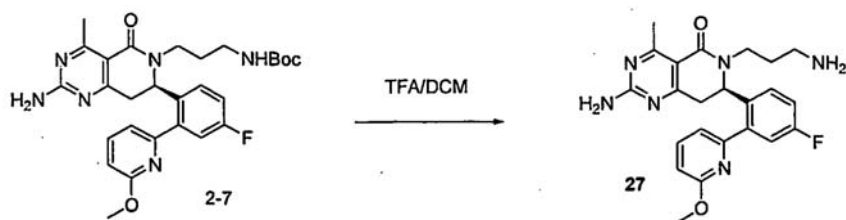
A una disolución con agitación de amina libre 1-5 (1 eq.), aldehído 2-1 (1 eq.) en DCM se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 eq.) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta que se consideró que era completa mediante CL-EM. Entonces se repartió la mezcla entre DCM y NaHCO₃ acuoso, se extrajo con DCM (x3) y se combinaron las fases orgánicas, entonces se lavaron con H₂O (x3), salmuera sat. (x3), entonces se secaron (Na₂SO₄) se filtraron y se evaporaron a presión reducida dando el producto bruto, compuesto 2-2, que se usó directamente para la siguiente reacción.

Etapas B-E: Acilación, ciclación, Formación de aminopirimidina-lactama, acoplamiento de Suzuki



De la etapa B a la etapa E eran las mismas que de la etapa E a la etapa G en el ejemplo 1.

Etapa F: Desprotección



- 5 Se trató la disolución de lactama N-alquilada protegida con Boc en DCM con TFA al 50%. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras la finalización, se concentró la mezcla de reacción y se purificó en HPLC prep. de fase inversa dando el compuesto puro.

Se prepararon otros compuestos de amina alquilada de la invención de manera similar.

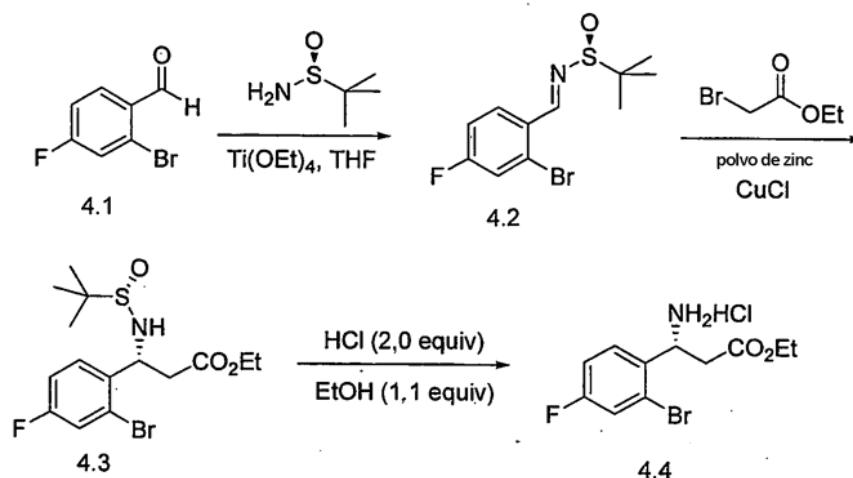
EJEMPLO 3



10

- 15 Se agitó una mezcla de metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 0,193 moles), acetato de metilo (0,0644 moles) y 100 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante una hora. Entonces, se añadió amida pura 1-6 (24,1 g, 0,0644 moles). Se sometió a reflujo la reacción bajo nitrógeno durante una hora y entonces se destiló el disolvente gradualmente hasta que la temperatura interna alcanzó 85°C. Se monitorizó la reacción con HPLC hasta que 1-6 se había consumido completamente. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente restante a presión reducida. Se disolvió el residuo en 100 ml de agua y entonces se enfrió hasta 5°C en un baño con hielo/agua. Entonces a esta disolución se le añadió HCl 1 N hasta pH=1, durante lo cual se mantuvo la temperatura interna por debajo de 10°C. Se agitó la mezcla hasta que se formó una suspensión lisa y entonces se filtró. Se lavaron los sólidos recogidos con agua (100 ml x 3) y se secaron con aire durante la noche proporcionando 20,7 g de lactama 1-7 como un sólido ligeramente amarillento con un rendimiento del 98,1% y una pureza del 98,3% (razón de área de HPLC).
- 20

EJEMPLO 4



Etapa 1:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con THF seco (50 ml), etóxido de titanio (41 ml), (S)-(-)-terc-butanulosulfonamida (Advanced Asymmetrics, 12,0 g, 99,1 mmoles, 1,1 equivalentes), y 2-bromo-4-fluorobenzaldehído 4,1 (Matrix Scientific, cat. n.º 011279, 18,2 g, 90,1 mmoles, 1,0 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción resultante bajo N₂ a ta durante 4 h. Tras completarse la reacción tal como se monitoriza mediante CL-EM, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (360 ml), y se añadió una mezcla de salmuera (200 ml) con Celite con agitación vigorosa. Se filtró la emulsión resultante a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc (200 ml). Se transfirió el filtrado a un embudo de separación, y se eliminó la fase acuosa. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera (200 ml), entonces se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío produciendo 4,2 como un aceite amarillento que puede solidificarse tras el reposo (26,5 g, 86,3 mmoles, 96%). ¹H-RMN (300 MHz, CD₃Cl) δ 8,86 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 1,11 (s, 9H) CL-EM m/z 307,9 (MH⁺), t_R = 3,22 min.

Etapa 2:

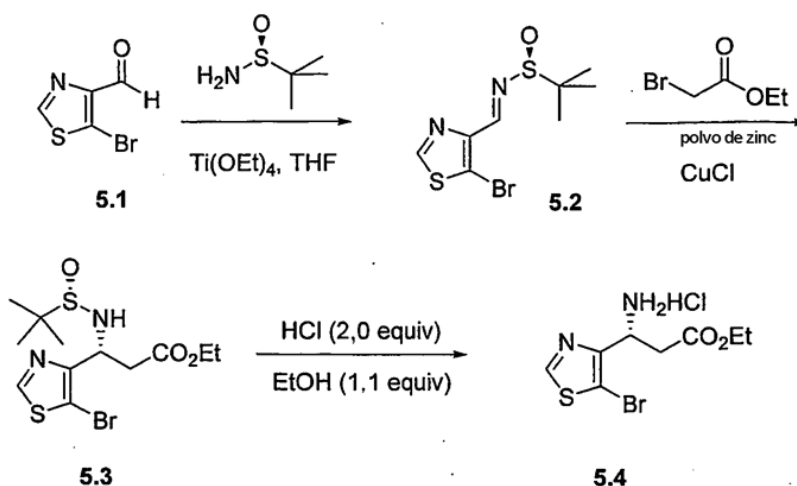
Se secaron en horno un matraz de fondo redondo de 100 ml de tres bocas, condensador de reflujo y embudo de adición durante la noche. Tras retirar del horno, se ensamblaron y se pusieron bajo presión de N₂ positiva y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se cargó el matraz con polvo de Zn (21,3 g, 326,0 mmoles, 15,0 equivalentes), CuCl (32,6 g, 32,6 mmoles, 1,5 equivalentes), y THF seco (60 ml). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta temperatura de reflujo (temperatura del baño aproximadamente 90°C) y se agitó vigorosamente con un agitador superior durante 30 min. Se retiró la reacción del baño de aceite (manteniendo agitación vigorosa) y entonces se cargó el embudo de adición con bromoacetato de etilo (3,6 ml, 32,6 mmoles, 1,5 equivalentes) y THF seco (30 ml). La adición del bromoacetato de etilo debe realizarse a una velocidad para mantener un reflujo suave de la mezcla de reacción. Una vez que se completa la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 20 min. adicionales, entonces se calentó hasta 50°C durante 30 min. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, y se cargó el embudo de adición con 4.2 (6,60 g, 21,5 mmoles, 1,0 equivalente) y THF seco (20 ml). Entonces se añadió gota a gota esta disolución a la mezcla de reacción, que se agitó 4 horas adicionales a 0°C. Una vez que se consideró que la reacción era completa mediante CL-EM, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite, lavando el Zn y la almohadilla del filtro con Et₂O (2x100 ml). Se lavó el filtrado con ácido cítrico 0,25 M (200 ml), NaHCO₃ (ac.) sat. (2x200 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío produciendo 4.3 (7,30 g, 18,4 mmoles, 86%) como un aceite transparente.: ¹H-RMN (300 MHz, CD₃Cl) δ 7,39 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,92 (d, J = 5,4, 2H), 4,1 (m, 2H), 2,90 (ddd, J₁ =, J₂ =, J₃ =, 2H), 1,22 (m, 3H, 9H). CL-EM m/z 396,0 (MH⁺), t_R = 2,96 min. HPLC (frac_10min_2070% de B), t_R = 4,108 (diastereómero principal), t_R = 3,962 (subproducto de condensación Claisen) t_R = 3,888 (diastereómero minoritario), 95,5:2,1:2,1. ed = 96%.

Etapa 3:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 4.3 (7,30 g, 18,4 mmoles, 1,0 equivalente), Et₂O (37 ml), EtOH (1,2 ml, 1,1 equivalentes) y HCl 4 M en Et₂O (37 ml, 2,0 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la suspensión resultante y se trituraron los sólidos con Et₂O (3x 40 ml) y hexanos (2x 40 ml). Se secó el sólido a vacío produciendo 4.4 como un sólido blanco (5,23 g, 15,2 mmoles, 83%). ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,85 (sa, 3H), 4,13 (q, J = 7,2, 2H), 3,15 (ddd, 2H), 1,22 (t, J = 7. 5, 3H) CL-EM m/z 292,0 (MH⁺), t_R = 1,97 min. Se disolvió la base libre se disolvió la sal de HCl, 4.4 (50 mg) en EtOAc (20 ml) y se lavó con Na₂CO₃ al 10% (3x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío produciendo la base libre. Se preparó una mezcla racémica del producto de éster de β-

amino final y se analizó mediante HPLC quiral para confirmar la separación de los enantiómeros (columna Chiralpak AD, 1 ml/min., S, t_R = 5,84; R, t_R = 7,47 min.)

EJEMPLO 5



5 Etapa 1:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con THF seco (54 ml), etóxido de titanio (18,25 g, 3 equivalentes.), (S)-(-)-terc-butanosulfonamida (4,85 g, 1,5 equivalentes.), y 5-bromotiazol-4-carbaldehído 5.1 (5,12 g, 1,0 equivalente). Se agitó la mezcla de reacción resultante bajo N_2 a ta. Tras completar la reacción tal como se monitoriza mediante CL-EM, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (360 ml), y se añadió una mezcla de salmuera (200 ml) con Celite con agitación vigorosa. Se filtró la emulsión resultante a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc (200 ml). Se transfirió el filtrado a un embudo de separación, y se eliminó la fase acuosa. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera (200 ml), entonces se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío produciendo 5.2 como un aceite amarillento (7,9 g, 100%). 1H -RMN (300 MHz, CD_3Cl) δ 8,88 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 1,21 (s, 9H) CL-EM m/z 296,9 (MH^+), t_R = 2,35 min.

15 Etapa 2:

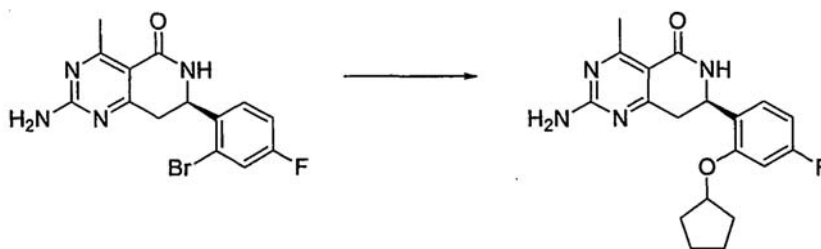
Se secaron en horno un matraz de fondo redondo de 100 ml de tres bocas, condensador de reflujo y embudo de adición durante la noche. Tras retirar del horno, se ensamblaron y se pusieron bajo presión de N_2 positiva y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se cargó el matraz con polvo de Zn (25,4 g, 400,0 mmoles, 15,0 equivalentes), CuCl (3,96 g, 40,0 mmoles, 1,5 equivalentes) y THF seco (80 ml). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta temperatura de reflujo (temperatura del baño aproximadamente 90°C) y se agitó vigorosamente con un agitador superior durante 30 min. Se retiró la reacción del baño de aceite (manteniendo agitación vigorosa) y entonces se cargó el embudo de adición con bromoacetato de etilo (6,68 g, 40 mmoles, 1,5 equivalentes) y THF seco (40 ml). La adición del bromoacetato de etilo debe realizarse a una velocidad para mantener un reflujo suave de la mezcla de reacción. Una vez que se completa la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. adicionales, entonces se calentó hasta 50°C durante 30 min. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, y se cargó el embudo de adición con 5.2 (26,67 mmoles, 1,0 equivalentes) y THF seco (27 ml). Se añadió gota a gota esta disolución entonces a la mezcla de reacción, que se agitó 4 horas adicionales a 0°C. Una vez que se consideró que la reacción era completa mediante CL-EM, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite, lavando el Zn y la almohadilla del filtro con Et_2O (2x100 ml). Se lavó el filtrado con ácido cítrico 0,25 M (200 ml), sat. $NaHCO_3$ (ac.) (2x200 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a vacío produciendo 5.3 (10 g) como un aceite transparente.

Etapa 3:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 5,3 (10 g, 26,67 mmoles, 1,0 equivalente), Et_2O (27 ml), EtOH (1,7 ml) y HCl 4 M en Et_2O (53 ml, 2,0 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la suspensión resultante y se trituraron los sólidos con Et_2O (3x 40 ml) y hexanos (2x 40 ml). Se secó el sólido a vacío produciendo 5.4 como un sólido blanco (6,6 g, 88,7%). CL-EM m/z 280,9 (MH^+), t_R 1,63 min.

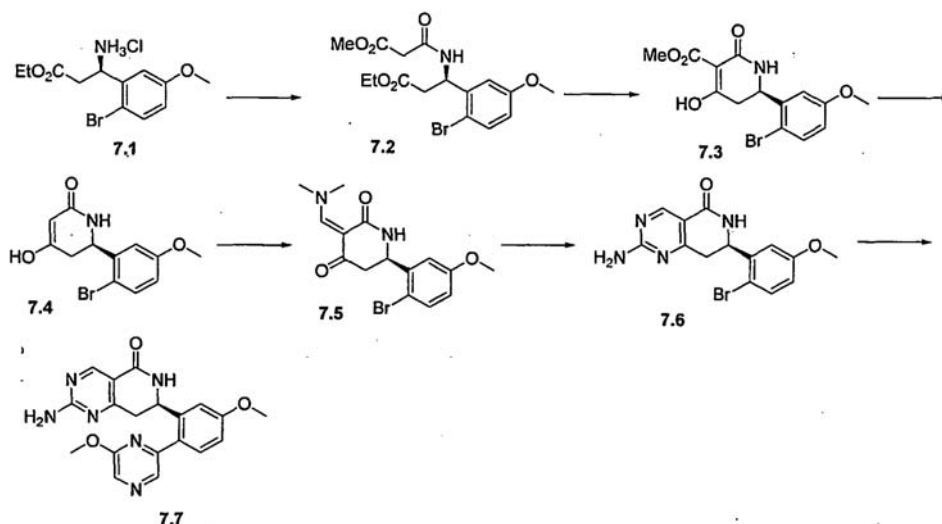
EJEMPLO 6

Preparación de (R)-2-amino-7-(2-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



Se cargó un vial de microondas con (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona, carbonato de cesio (2 eq.), yoduro de cobre (I) (10% en moles), 1,10-fenantrolina (20% en moles), y ciclopentanol. Se calentó la mezcla de reacción con irradiación por microondas hasta una temperatura de 180°C durante 20 min. Tras enfriar hasta TA, se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC de fase inversa produciendo (R)-2-amino-7-(2-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (m/z = 357 (M+H)).

EJEMPLO 7



Se llevó el clorhidrato de aminoéster 7.1 (preparado según el procedimiento general del ejemplo 1) a cloruro de metileno y se enfrió la disolución resultante hasta 0°C. Se añadió trietilamina (3 eq.) seguido por adición gota a gota de cloruro de dimetilmalonilo (1,3 eq.). Se agitó la reacción durante 2 h y se repartió entre agua y cloruro de metileno. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío produciendo el compuesto 7.2 con un rendimiento del 71%.

Se disolvió el compuesto 7.2 en metanol a lo cual se le añadió metóxido de sodio 4,2 M recién preparado en metanol. Se selló el recipiente de reacción y se calentó durante 10 min. a 140°C (microondas). Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se repartió entre ácido clorhídrico acuoso 1 M y cloruro de metileno. Se separaron las fases orgánicas y acuosas y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y la concentración a vacío produjo el compuesto 7.3 con un rendimiento del 93%.

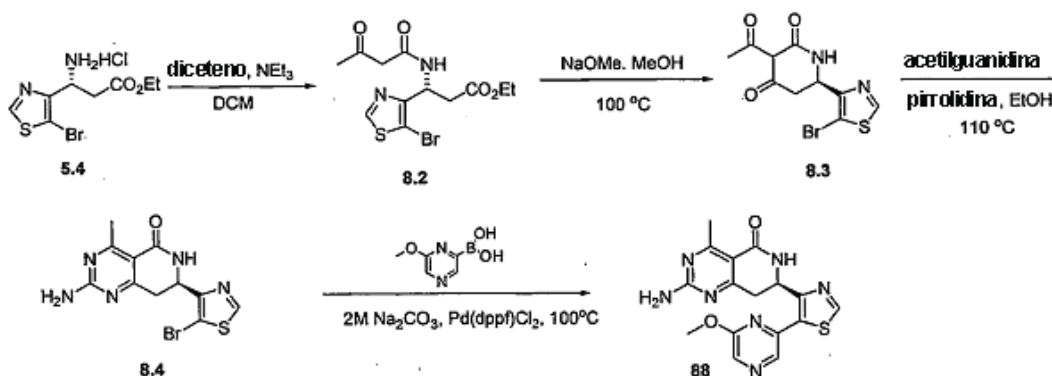
Se llevó el compuesto 7.3 a acetonitrilo que contenía el 1% de agua. Se selló el recipiente de reacción y se calentó durante 10 min. a 120°C (microondas). La concentración a vacío proporcionó el compuesto 7.4 con un rendimiento cuantitativo.

Se llevó el compuesto 7.4 a dimetilacetal de dimetilacetamida y se calentó a 140°C durante 5 min. Enfriando hasta temperatura ambiente y la concentración a vacío proporcionaron 7.5 como un sólido naranja, que se llevó inmediatamente a una disolución 5,0 M de dimetilamina en etanol. Se añadió acetilguanidina (1,5 eq.) y se calentó la mezcla resultante a 140°C durante 10 min. Se concentró la mezcla de reacción en bruto a vacío y se usó el sólido resultante 7.6, sin purificación.

Se llevó el bromuro 7.6 a una mezcla 1:1 de dimetoxietano y carbonato de sodio acuoso 2 M. Se añadió ácido 6-metoxi-pirazin-2-il-borónico seguido por Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂. Se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 10 min. (microondas). Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se separaron las fases y se concentró la fase orgánica bajo una corriente de nitrógeno. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el compuesto 7.7.

5 EJEMPLO 8

Preparación de (R)-2-amino-7-[5-(6-metoxi-pirazin-2-il)-tiazol-4-il]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



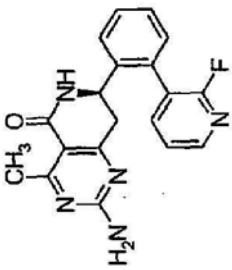
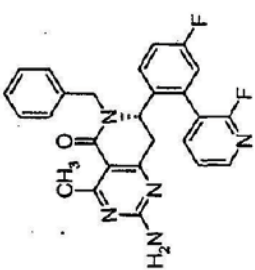
Se preparó el compuesto 88 tal como se mostró anteriormente a partir de 5.4, se proporciona la síntesis de este en el ejemplo 5. El compuesto 5.4 se convierte en 88 siguiendo el procedimiento general del ejemplo 1 usando los reactivos indicados.

EJEMPLO 9

Compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona representativos

Se muestran los compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona representativos en las tablas 1-5. En las tablas, m/z se refiere al ion molecular observado mediante espectrometría de masas.

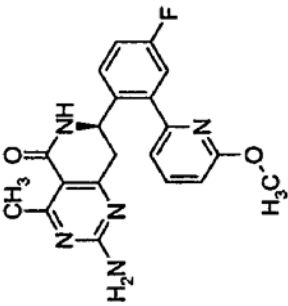
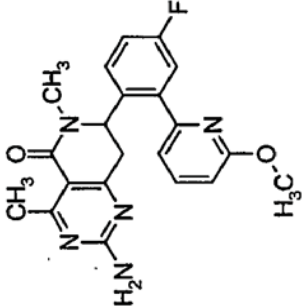
Tabla 1. Compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona representativos.

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
1		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,65	350,3	B
2		(S)-2-Amino-6-bencil-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,61	458,1	A

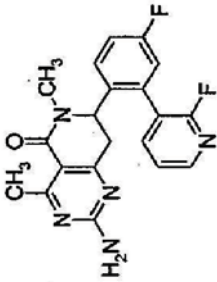
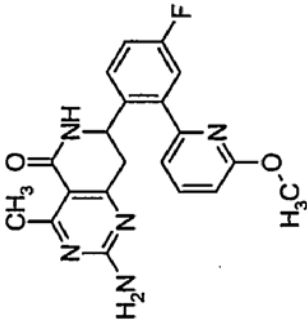
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
3		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,73	368,1	B
4		(R)-2-Animo-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-[(S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,61	485	A
5		(R)-2-Amino-7-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,86	362	B

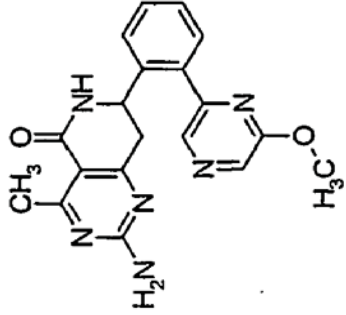
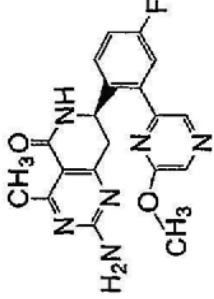
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
6		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,07	380	B
7		2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,41	394,2	B

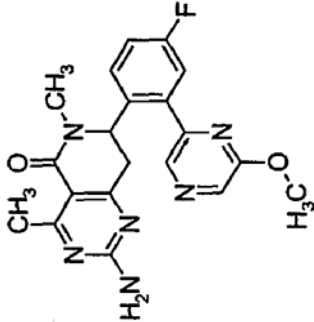
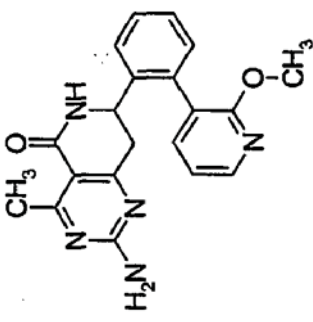
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
8		2-Amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,88	382	B
9		2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	1,97	380	B

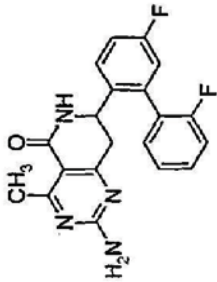
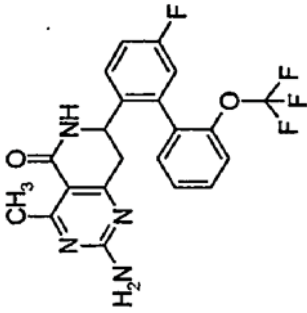
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
10		2-Amino-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,68	363	B
11		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,85	381,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
12		2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,19	395,1	B
13		2-Amino-7-[2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,01	362,1	B

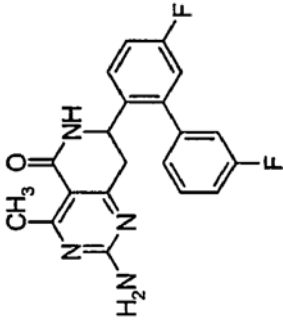
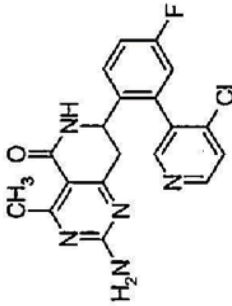
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
14		2-Amino-7-(5,2'-difluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,02	367,1	B
15		2-Amino-7-(5-fluoro-2'-trifluorometoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,27	433,1	B

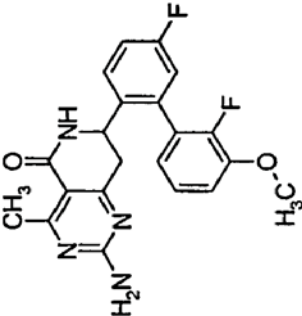
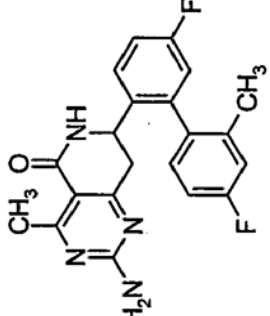
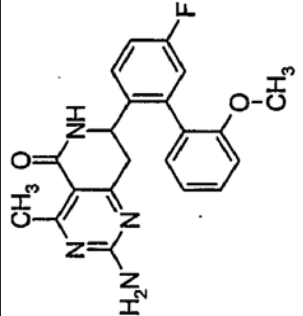
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
16		2-Amino-7-([4-(2-cloro-piridin-3-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,75	384,1	B
17		2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,75	368,1	B
18		2-Amino-7-(4-fluoro-2-isoquinolin-4-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,46	400,1	B

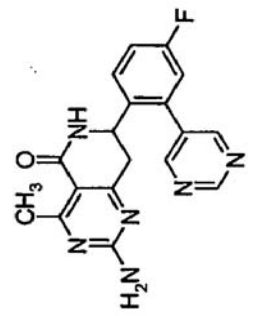
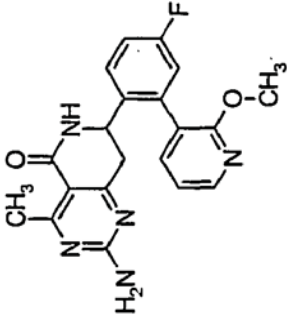
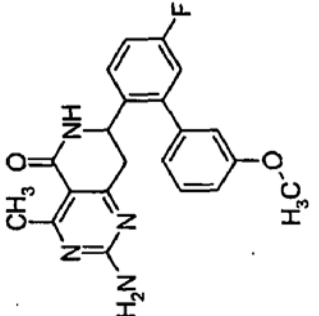
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
19		2-Amino-7-(5,3'-difluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,31	367,1	B
20		2-Amino-7-[2-(4-cloro-piridin-3-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,09	384,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
21		2-Amino-7-(5,2'-difluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,3	397,1	A
22		2-Amino-7-(5,4'-difluoro-2'-metil-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,44	381,1	B
23		2-Amino-7-(5-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,29	379,1	B

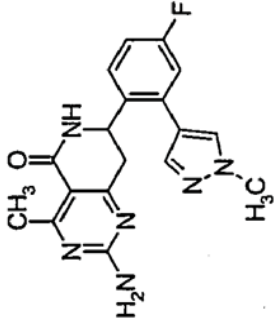
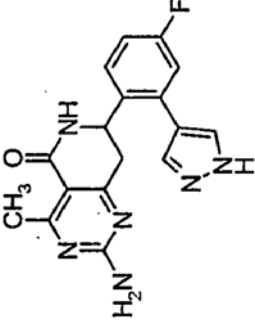
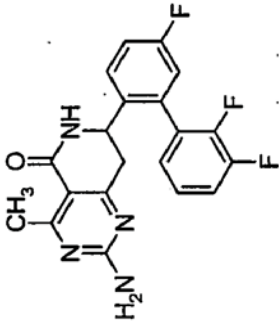
(continuación)

24		2-Amino-7-(4-fluoro-2-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,66	351,1	A
25		2-Amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,84	380	A
26		2-Amino-7-(5-fluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,11	379	B

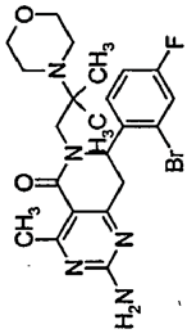
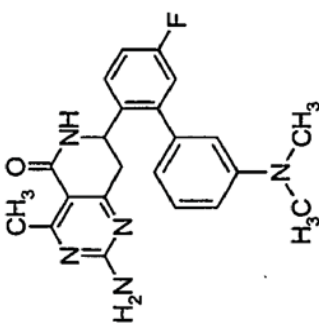
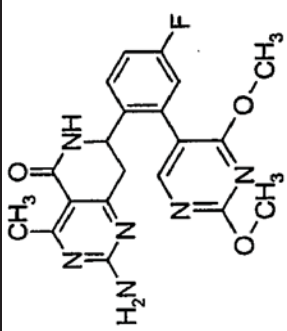
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
27		(R)-2-Amino-6-(3-amino-propil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,97	437,1	B
28		2-Amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,24	350	B
29		2-Amino-7-(5,2'-difluoro-4'-metil-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,43	381,1	B

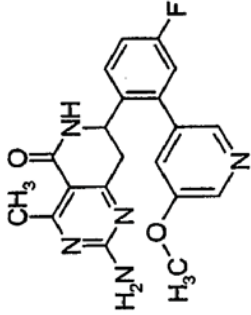
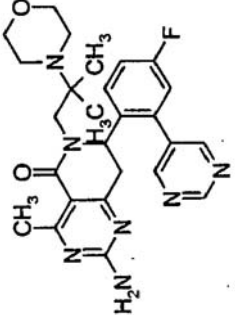
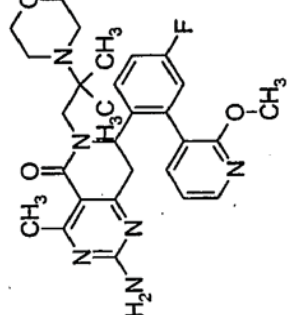
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
30		2-Amino-7-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,87	353,1	B
31		2-Amino-7-[4-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,68	339	A
32		2-Amino-4-metil-7-(5,2',3'-trifluoro-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,08	385	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
33		2-Amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,08	492,1	A
34		2-Amino-7-(3'-dimetilamino-5-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,54	392,1	A
35		2-Amino-7-[2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,99	411,1	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
36		2-Amino-7-[4-fluoro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,65	380,1	B
37		2-Amino-7-(4-fluoro-2-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,8	492,2	A
38		2-Amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,08	521,2	A

(continuación)

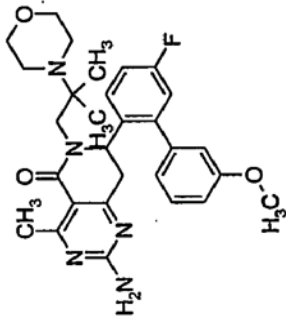
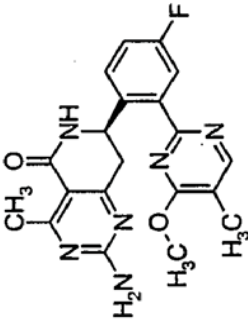
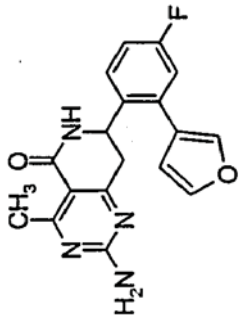
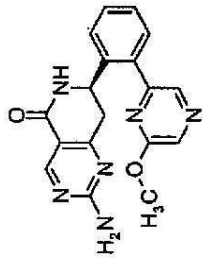
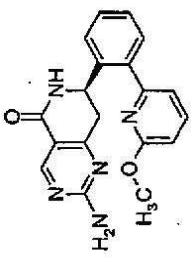
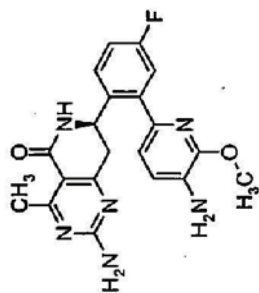
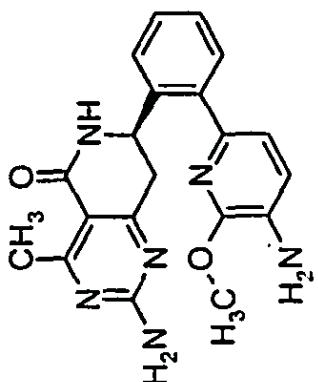
Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM t _R (min.)	m/z observada	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
39		2-Amino-7-(5-fluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	2,25	520,2	A
40		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	3,11	395,1	B
41		2-Amino-7-(4-fluoro-2-furan-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	1,84	339,1	B

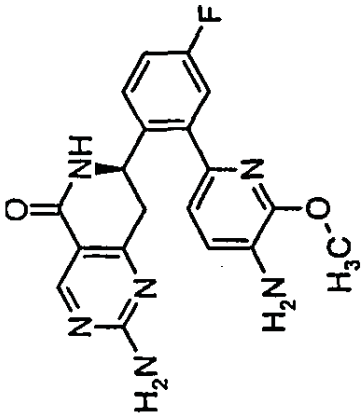
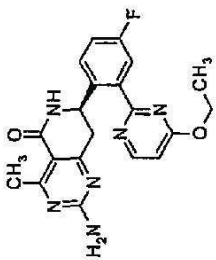
Tabla 2

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
42		(R)-2-Amino-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,87 m/z=349,1	B
43		(R)-2-Amino-7-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,83 m/z = 348,1	B

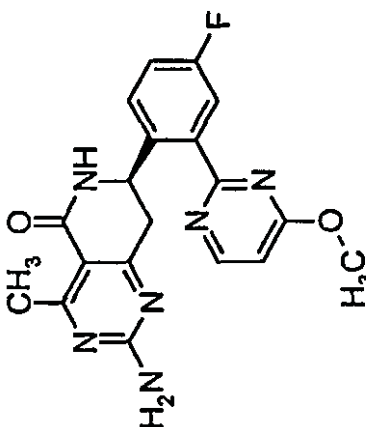
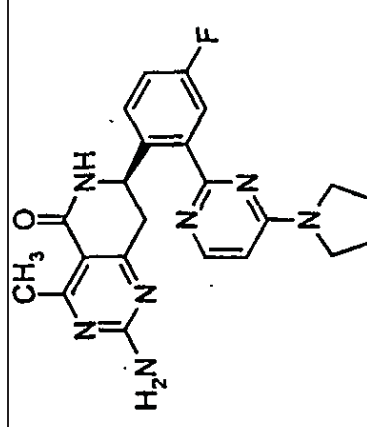
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
44		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,07; m/z=395,1	B
45		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,85; m/z=377,1	B

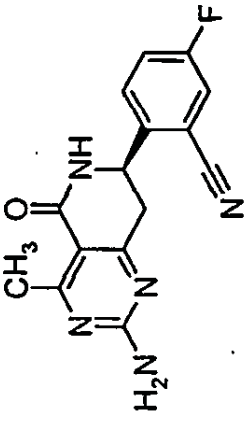
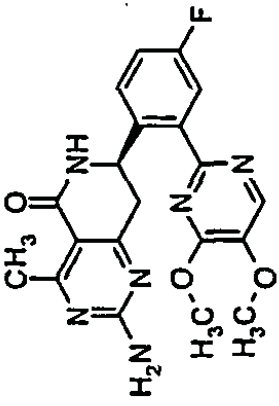
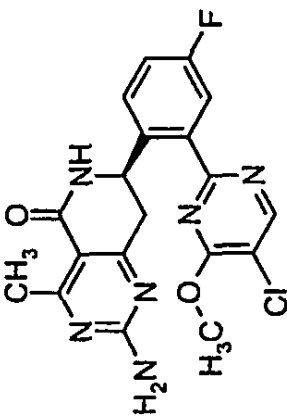
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
46		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=2,08$; m/z=381,1	B
47		(R)-2-Amino-7-[2-(4-etoxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=2,13$; m/z=395	B

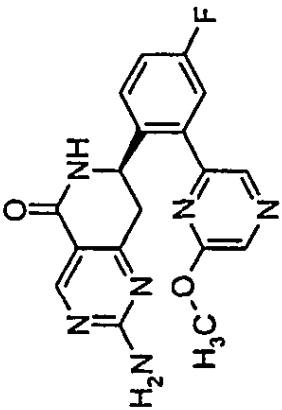
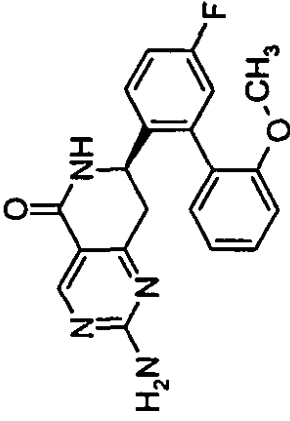
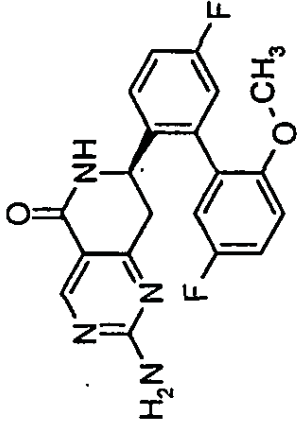
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
48		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,00; m/z=381	B
49		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,72; m/z = 420	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
50		2-((R)-2-Amino-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-5-fluoro-benzonitrilo	t _R =2,03; m/z = 298	A
51		(R)-2-Amino-7-[2-(4,5-dimetoxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	m/z=411	B
52		(R)-2-Amino-7-[2-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,27; m/z = 415	B

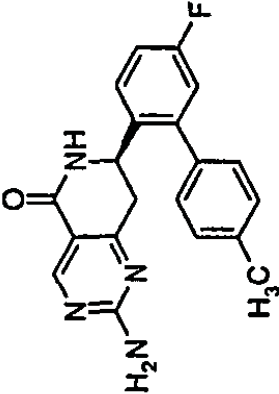
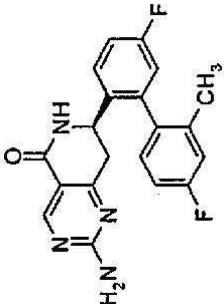
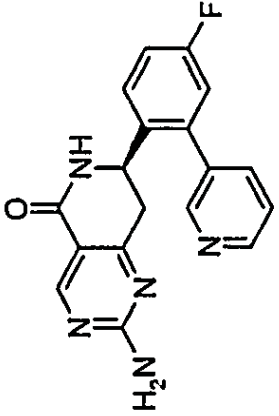
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	CL ₅₀ (μM) A≥10 B<10
53		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,93; m/z=367	B
54		(R)-2-Amino-7-(5-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,21; m/z=365	B
55		(R)-2-Amino-7-(5,5'-difluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,27; m/z=383	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	CL ₅₀ (μ M) A $\geq$ 10 B<10
56		(R)-2-Amino-7-(5,4'-difluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t_R = 2,28; m/z=383	B
57		(R)-2-Amino-7-(5-fluoro-3',4'-dimetoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t_R =2,11; m/z=395	A
58		(R)-2-Amino-7-(5-fluoro-3'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t_R =2,35; m/z = 349	B

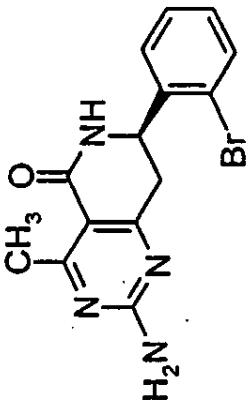
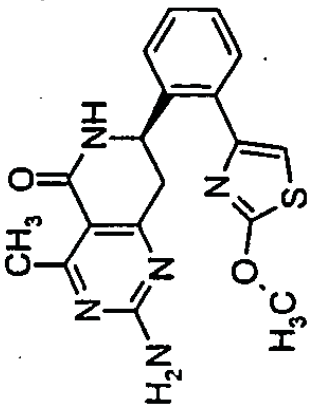
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	CL ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
60		(R)-2-Amino-7-(5-fluoro-4'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,36; m/z=349	B
61		(R)-2-Amino-7-(5,4'-difluoro-2'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,36; m/z=367	B
62		(R)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,4 m/z=336	B

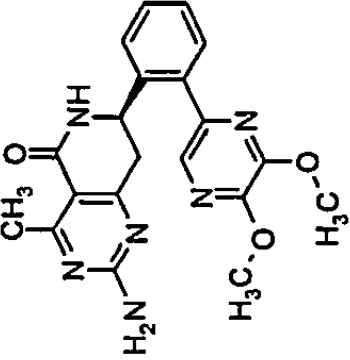
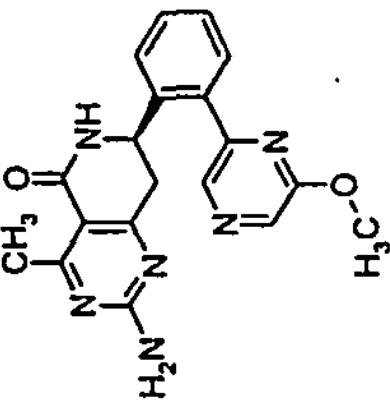
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	CL ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
63		(R)-2-Amino-7-[2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,95 m/z=397	A
64		(R)-2-Amino-7-[2-(5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,971 m/z=381,2	B
65		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(5-metoxi-tiofen-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,064 m/z=385,0	B

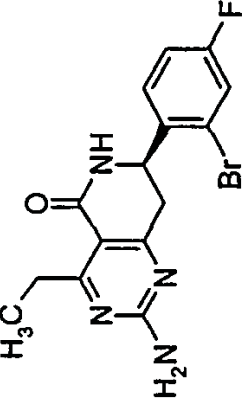
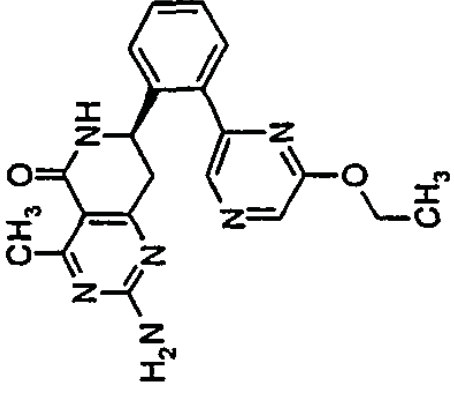
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	CL ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
66		(R)-2-Amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,85 m/z= 332,9/334,9	A
67		(R)-2-Amino-7-[2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,10 m/z = 368,0	B

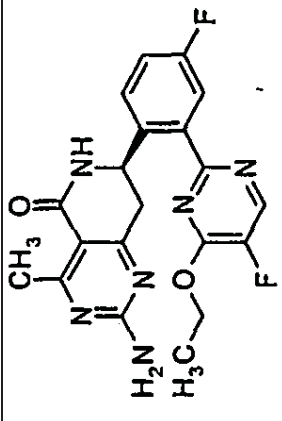
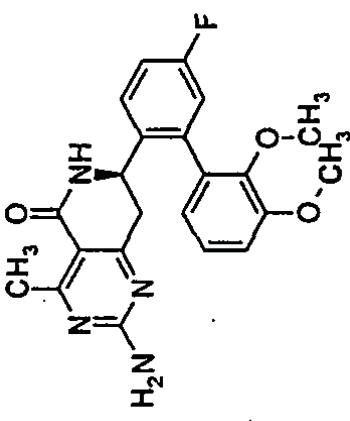
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
68		(R)-2-Amino-7-[2-(5,6-dimethoxy-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,11 m/z =393,1	B
69		(R)-2-Amino-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,94 m/z = 363,0	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
70		(R)-2-Amino-7-(2-bromo-4-fluoro-phenyl)-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,05 m/z = 367,0	A
71		(R)-2-Amino-7-[2-(6-etoxy-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,07 m/z=377,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
72		(R)-2-Amino-7-[2-(4-etoxy-5-fluoro-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 2,33$; m/z = 413,1	B
73		(R)-2-Amino-7-(5-fluoro-2',3'-dimetoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 2,067$; m/z = 409,1	B

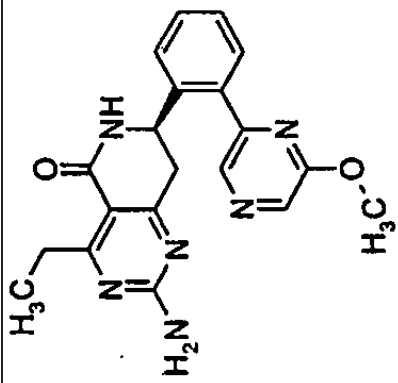
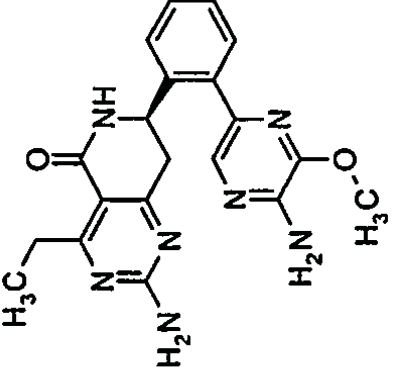
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
74		(R)-2-Amino-7-[2-(6-etoxi-piridin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,37; m/z = 394,0	B
75		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,84; m/z=410,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
76		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-etoxy-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,76; m/z=392,1	B
77		(R)-2-Amino-4-etil-7-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,24; m/z = 376,1	B

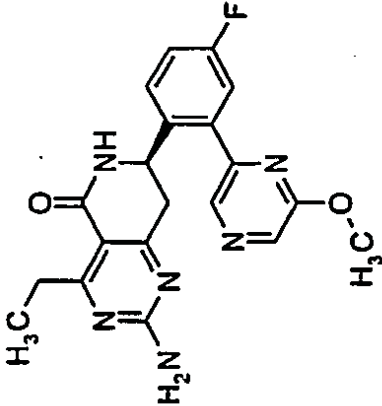
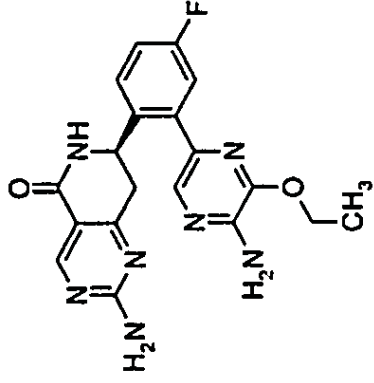
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
78		(R)-2-Amino-4-etil-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,03; m/z = 377,1	B
79		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,76; m/z = 392,2	B

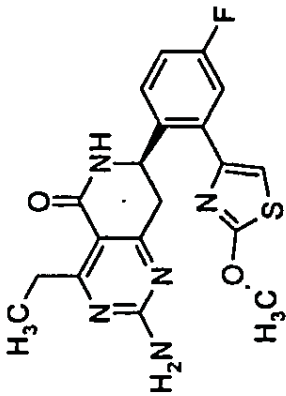
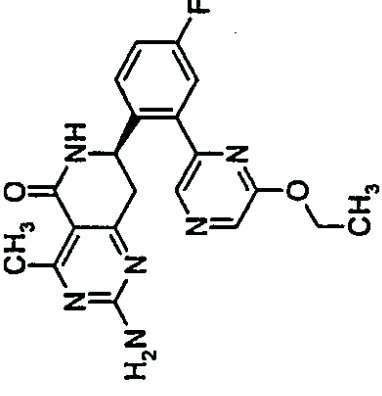
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
80		(R)-2-Amino-4-etil-7-[2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 2,24$; m/z = 382,0	A
81		(R)-2-Amino-4-etil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 2,33$; m/z = 394,1	B

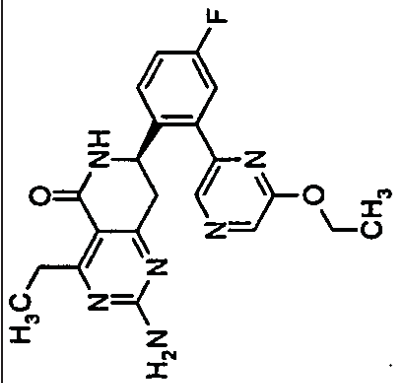
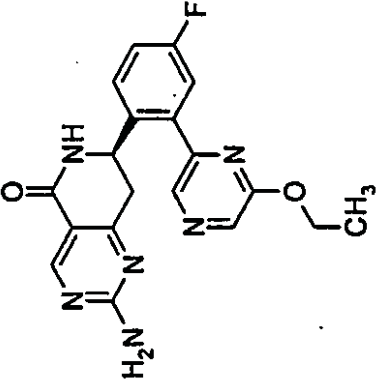
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
82		(R)-2-Amino-4-etil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,11; m/z = 395,1	B
83		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-etoxy-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,84; m/z=396,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
84		(R)-2-Amino-4-etil-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,07; m/z = 400,0	B
85		(R)-2-Amino-7-[2-(6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,92; m/z = 395,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
86		(R)-2-Amino-7-[2-(6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,00; m/z=409,1	B
87		(R)-2-Amino-7-[2-(6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,15; m/z = 381,0	B

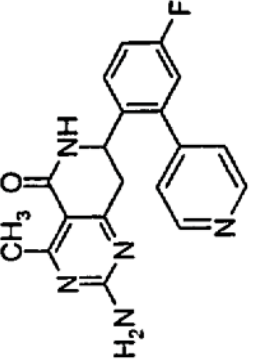
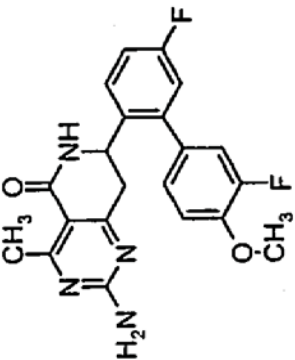
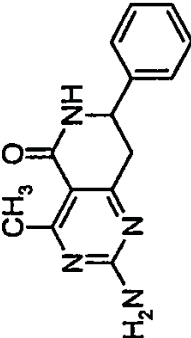
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
88		(R)-2-Amino-7-[5-(6-metoxi-pirazin-2-il)-tiazol-4-il]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,72; m/z = 370,0	B

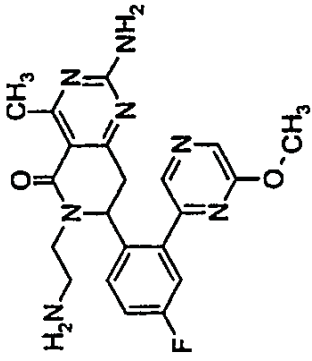
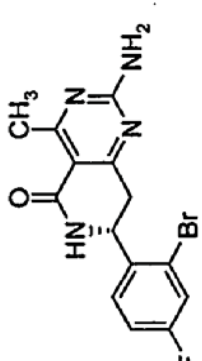
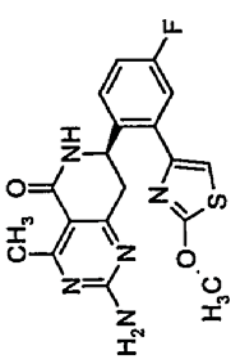
Tabla 3

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
89		2-Amino-7-(5-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,2 m/z = 417,0	B

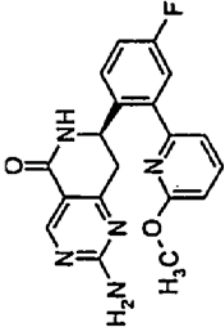
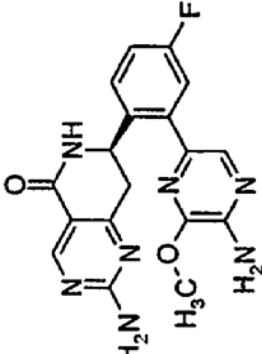
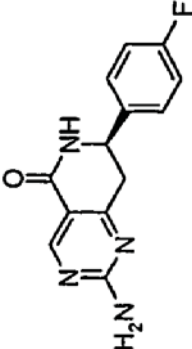
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
90		2-Amino-7-(4-fluoro-2-piridin-4-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,63 m/z = 350,0	A
91		2-Amino-7-(5,3'-difluoro-4'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,07 m/z = 397,0	A
92		2-Amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,39 m/z= 255,0	A

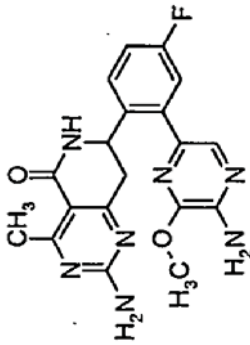
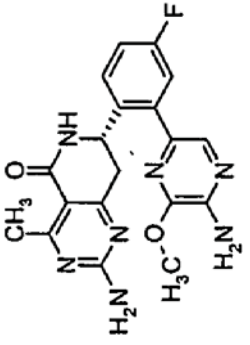
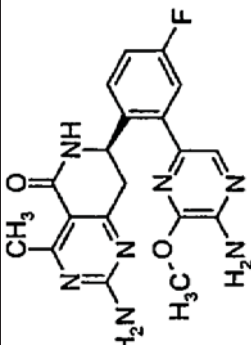
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
93		2-Amino-6-(2-amino-etil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,87 m/z = 424,2	B
94		(R)-2-Amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,95 m/z= 350,9/353,0	
95		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,19 m/z = 386,3	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
96		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,09; m/z=366	B
97		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,61; m/z=328	B
98		(R)-2-Amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona		B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
99		2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,46 m/z = 396,0	B
100		(S)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,46 m/z = 396,0	A
101		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,46 m/z= 396,0	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
102		(R)-2-Amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,622 m/z= 273,1	B
103		(R)-2-Amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,534 m/z = 255,2	B
104		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,538 m/z= 378,2	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
105		(R)-6-Alil-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,917 m/z = 436,2	B
106		(R)-2-Amino-6-etil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,51 m/z = 408,1	B
107		(R)-2-Amino-6-etil-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,32 m/z = 408,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
108		(R)-2-Amino-6-etil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,29 m/z= 409,1	B
109		(R)-2-Amino-6-etil-7-(5-fluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,58 m/z = 407,1	B
110		(R)-2-Amino-6-etil-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,74 m/z = 378,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
111		(R)-2-Amino-7-[2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-fluoro-fenil]-6-etil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,24 m/z = 439, 1	A
112		(R)-2-Amino-6-bencil-7-[2-(5-cloro-4-hidroxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,29 m/z = 491, 1	A
113		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-6-(2-hidroxi-etil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,01 m/z = 425, 1	B

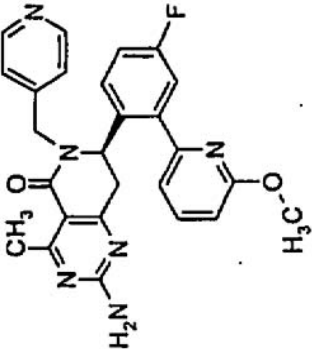
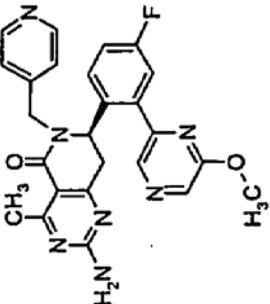
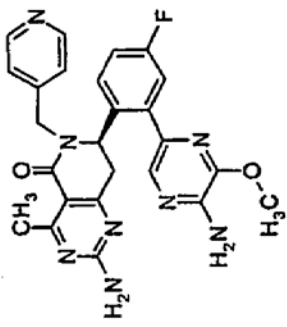
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
114		(R)-2-Amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=2,72$ m/z= 501,0, 503,0	A
115		(R)-2-Amino-6-(3-cloro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=2,79$ m/z = 505,0	B
116		(R)-2-Amino-6-(3-cloro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=3,05$ m/z = 504,0	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
117		(R)-2-Amino-6-(3-cloro-bencil)-7-[2-(5,6-dimetoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,94 m/z = 535,0	B
118		(R)-2-Amino-6-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,58 m/z = 531,1	B
119		(R)-2-Amino-6-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,82 m/z = 530,1	B

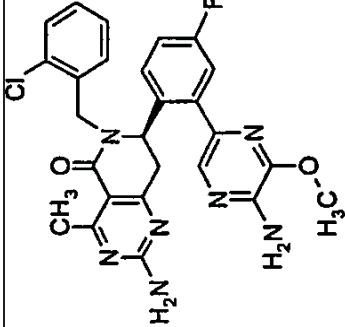
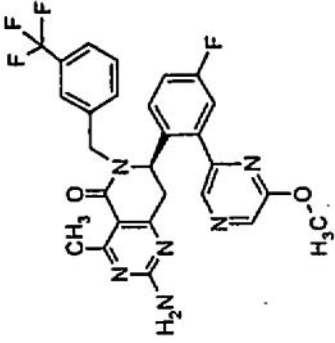
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
120		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-6-piridin-4-ilmetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=2,01$ m/z=471,1	B
121		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-6-piridin-4-ilmetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=1,89$ m/z= 472,1	B
122		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-6-piridin-4-ilmetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=1,72$ m/z= 487,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
123		(R)-2-Amino-6-(2-fluoro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,90 m/z=488,0	B
124		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-6-(2-fluoro-bencil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,27 m/z=504,0	B
125		(R)-2-Amino-6-(2-cloro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =3,03 m/z=504,0	B

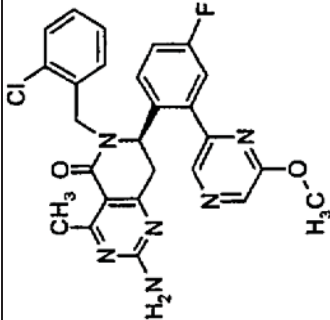
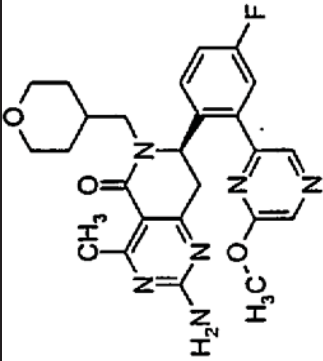
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
126		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-6-(2-cloro-bencil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=2,36$ m/z= 520,1	B
127		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(3-trifluorometil-bencil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=2,87$ m/z = 539,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
128		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(3-trifluorometil-bencil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =3,11 m/z=538,1	B
129		(R)-2-Amino-6-(2-fluoro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,64 m/z=489,0	B

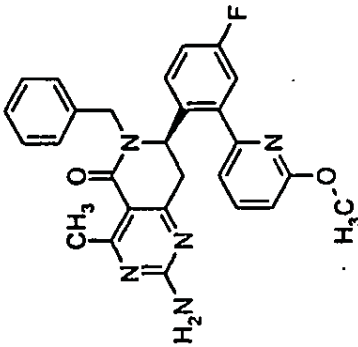
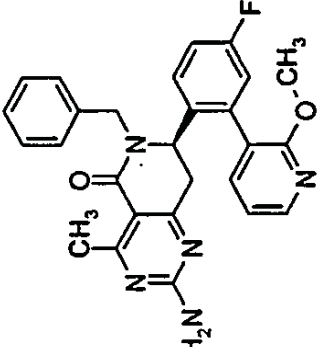
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
130		(R)-2-Amino-6-(2-cloro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,73 m/z = 505,1	B
131		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,29 m/z=479,1	B

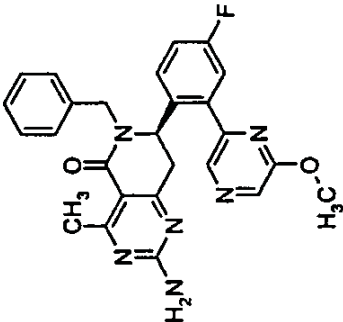
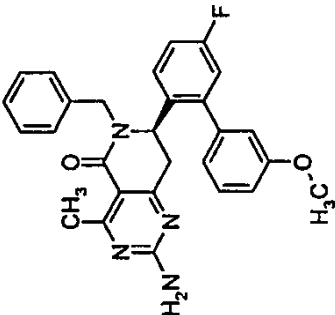
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
132		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,51 m/z=478,2	B
133		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,00 m/z = 522,2	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
134		(R)-2-Amino-6-bencil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,90 m/z=470,2	B
135		(R)-2-Amino-6-bencil-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,70 m/z=470,1	B

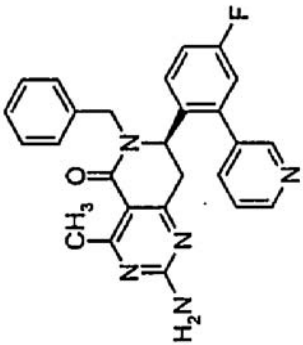
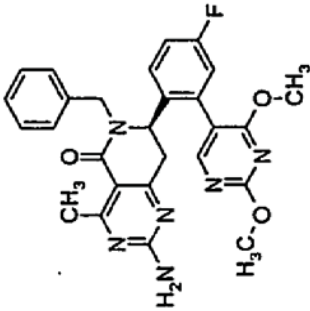
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
136		(R)-2-Amino-6-bencil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,64 m/z=471,1	B
137		(R)-2-Amino-6-bencil-7-(5-fluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,94 m/z=469,1	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
138		(R)-2-Amino-6-bencil-4-metil-7-(5,2',3'-trifluoro-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,94 m/z=475,1	B
139		(R)-2-Amino-6-bencil-7-(5,3'-difluoro-4'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,91 m/z=487,1	A

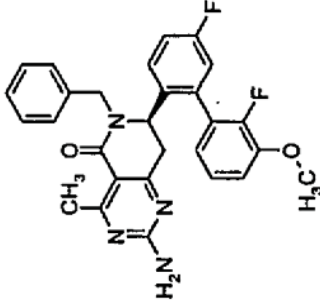
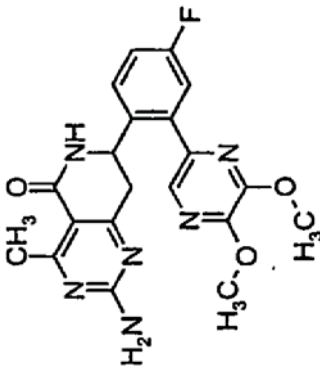
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
140		(R)-2-Amino-6-bencil-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,07 m/z=440,1	B
141		(R)-2-Amino-6-bencil-7-[2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,59 m/z=501,1	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
142		(R)-2-Amino-6-bencil-7-(5,2'-difluoro-4'-metil-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =3,08 m/z = 471,2	A
143		(R)-2-Amino-6-bencil-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,61 m/z = 458,1	B

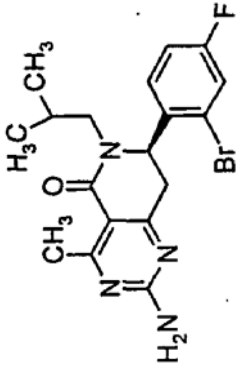
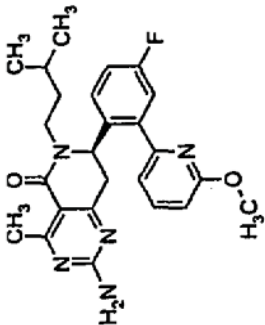
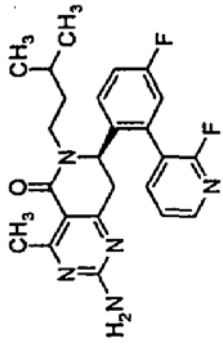
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
144		(R)-2-Amino-6-bencil-7-(5,2'-difluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,92 m/z = 487,2	A
145		2-Amino-7-[2-(5,6-dimetoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,18 m/z = 411,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
146		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,72 m/z=451,2	B
147		(R)-2-Amino-7-[2-(5,6-dimetoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,68 m/z=481,1	B
148		(R)-2-Amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,83 m/z=421,1	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
149		(R)-2-Amino-7-(2-bromo-4-fluoro-phenyl)-6-isobutyl-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,67 m/z=407,0	A
150		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,98 m/z=450,2	B
151		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,68 m/z=438,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
152		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,79 m/z=450,2	B
153		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(4-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,11 m/z=450,2	B
154		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,55 m/z=437,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
155		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=2,79$ m/z=436,2	B
156		(R)-2-Amino-7-[2-(5,6-dimetoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=2,74$ m/z= 467,1	B
157		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 2,57$ m/z= 424,1	B

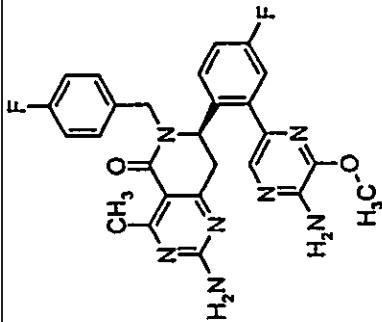
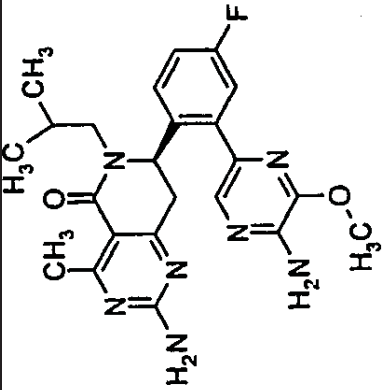
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
158		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,61 m/z = 436,2	B
159		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(4-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,98 m/z = 436,1	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
160		(R)-2-Amino-6-(4-fluoro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,92 m/z = 488,0	B
161		(R)-2-Amino-6-(4-fluoro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,968 m/z = 489,1	B

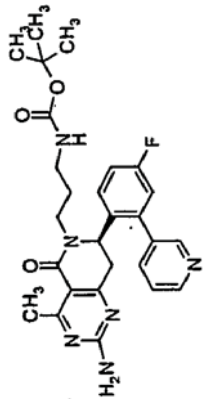
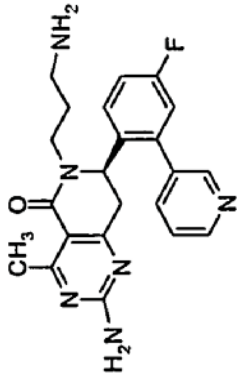
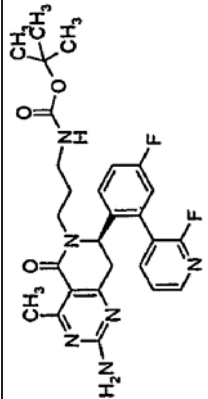
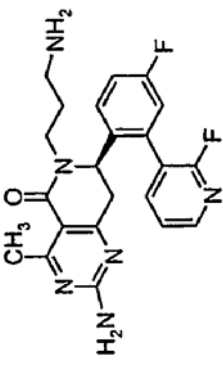
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
162		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-methoxy-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-6-(4-fluoro-bencil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,30 m/z= 504,1	B
163		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-methoxy-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,21 m/z = 452,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
164		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-6-piridin-3-ilmetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,03 m/z=471,1	B
165		Éster terc-butílico del ácido {3-[(R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-propil}-carbámico	t _R =2,61 m/z=510,1	A
166		(R)-2-Amino-6-(3-amino-propil)-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,76 m/z=410,0	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
167		Éster terc-butílico del ácido {3-[(R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-propil}carbámico	t _R = 2,107 m/z = 507,2	B
168		(R)-2-Amino-6-(3-aminopropil)-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,48 m/z = 407,1	B
169		Éster terc-butílico del ácido (3-[(R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-propil)-carbámico	t _R = 2,55 m/z = 525,2	B
170		(R)-2-Amino-6-(3-amino-propil)-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,87 m/z = 425,2	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
171		(R)-2-Amino-6-(3-amino-propil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,89 m/z = 438,1	B
172		(R)-2-Amino-7-[5-(6-metoxi-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,96 m/z 369,0	B
173		(R)-2-Amino-7-(5-bromo-tiazol-4-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,28 m/z = 341,9	

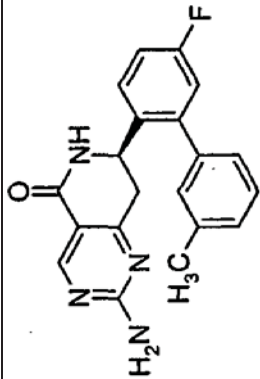
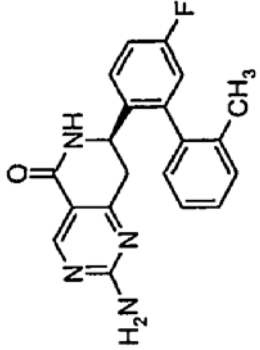
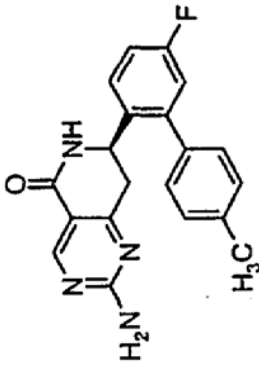
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
174		(R)-2-Amino-7-[2-(4-etoxy-5-fluoro-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,33; m/z=413,1	B
175		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,93; m/z = 367	B
176		(R)-2-Amino-7-(5-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,21; m/z = 365	B

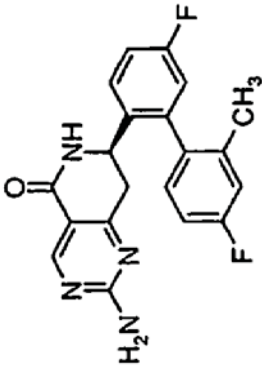
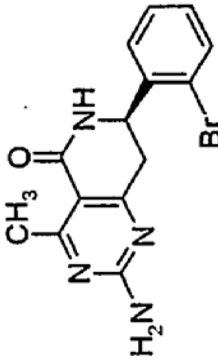
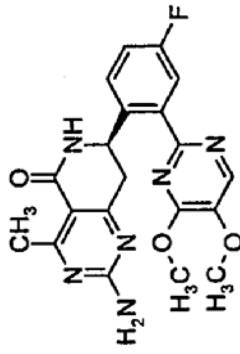
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
177		(R)-2-Amino-7-(5,5'-difluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=2,27$; m/z=383	B
178		(R)-2-Amino-7-(5,4'-difluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 2,28$; m/z=383	B
179		(R)-2-Amino-7-(5-fluoro-3',4'-dimetoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=2,11$; m/z = 395	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
180		(R)-2-Amino-7-(5-fluoro-3'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,35; m/z = 349	B
181		(R)-2-Amino-7-(5-fluoro-2'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,31; m/z = 349	B
182		(R)-2-Amino-7-(5-fluoro-4'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,36; m/z = 349	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
183		(R)-2-Amino-7-(5,4'-difluoro-2'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,36; m/z = 367	B
184		(R)-2-Amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,85 m/z = 332,9/334,9	A
185		(R)-2-Amino-7-12-(4,5-dimetoxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona		B

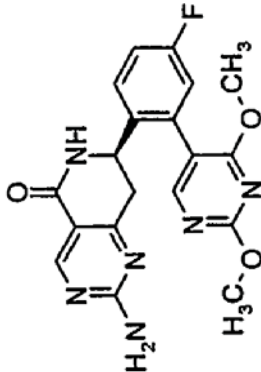
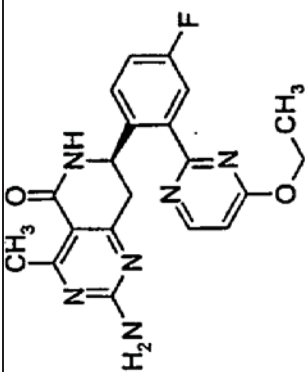
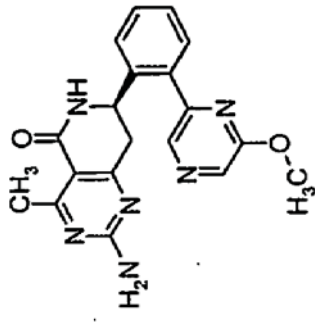
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
186		(R)-2-Amino-7-[5-(6-metoxi-pirazin-2-il)-tiazol-4-il]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,72; m/z = 370,0	B
187		(R)-2-Amino-7-[2-(6-etoxi-piridin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,37; m/z = 394,0	B
188		(R)-2-Amino-7-[2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,10 m/z=368,0	B

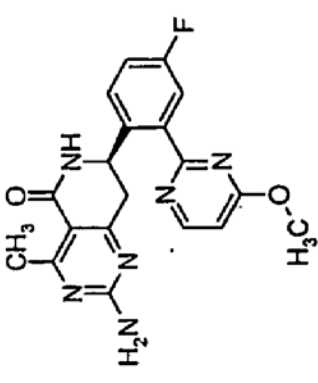
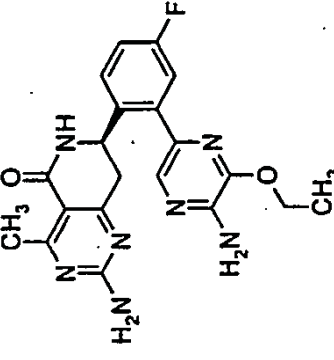
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
189		(R)-2-Amino-7-[2-(5,6-dimetoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,11 m/z =393,1	B
190		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,07; m/z=395,1 (M+H)	B
191		(R)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,4 m/z=336	B

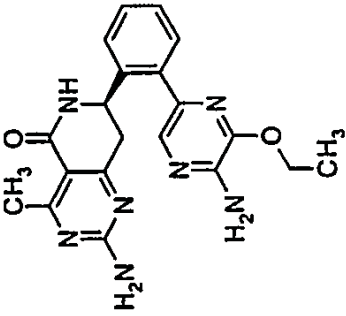
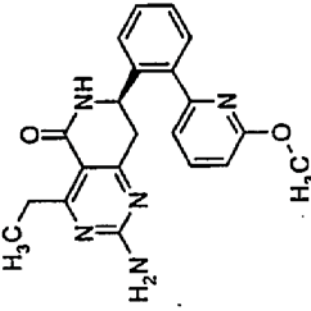
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
192		(R)-2-Amino-7-[2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=1,95$ m/z = 397	A
193		(R)-2-Amino-7-[2-(4-etoxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=2,13$; m/z=395	B
194		(R)-2-Amino-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=1,94$ m/z = 363,0	B

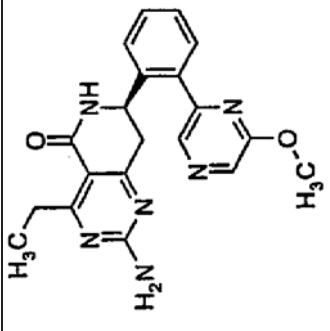
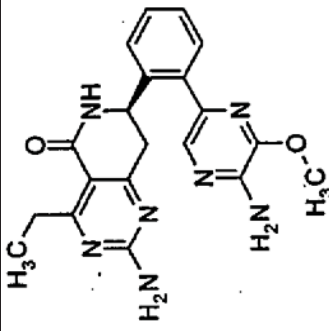
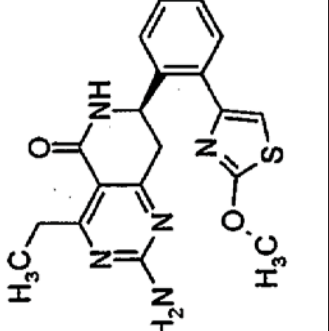
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
195		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,00; m/z=381	B
196		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,84; m/z=410,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
197		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-ethoxy-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 1,76$; m/z = 392,1	B
198		(R)-2-Amino-4-etil-7-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 2,24$; m/z = 376,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
199		(R)-2-Amino-4-etil-7-[2-(6-metoxi-pirazina-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,03; m/z = 377,1	B
200		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazina-2-il)-fenil]-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,76; m/z = 392,2	B
201		(R)-2-Amino-4-etil-7-[2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,24; m/z = 382,0	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
202		(R)-2-Amino-7-[2-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona		B
203		(R)-2-Amino-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,87 m/z = 349,1	B
204		(R)-2-Amino-7-[2-(5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-14-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,971 m/z = 381,2	B

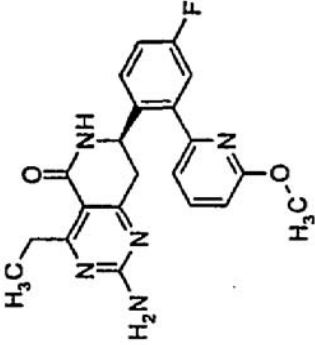
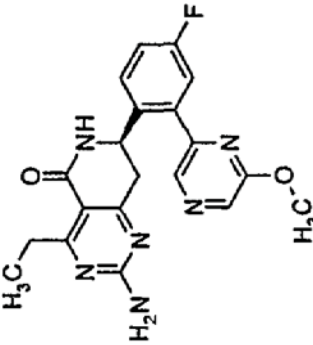
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
205		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=1,85$; m/z=377,1 (M+H)	B
206		(R)-2-Amino-7-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R=1,83$ m/z = 348,1	B
207		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 1,72$ min; m/z = 420	A

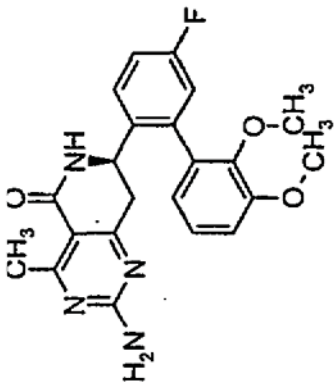
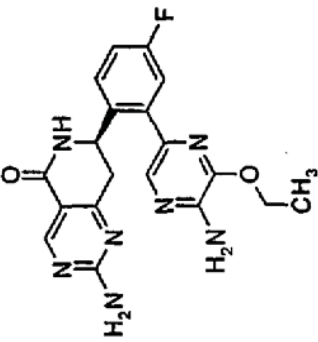
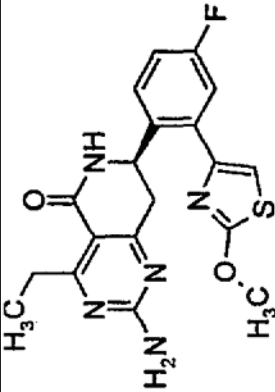
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
208		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-4-fluorofenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t_R = 2,08 min; m/z = 381,1 (M+H)	B
209		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(5-metoxi-tiofen-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t_R = 2,064 m/z = 385,0	B
210		(R)-2-Amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t_R = 2,05 m/z = 367,0	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
211		(R)-2-Amino-4-etil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 2,33$; $m/z = 394,1$	B
212		(R)-2-Amino-4-etil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 2,11$; $m/z = 395,1$	B

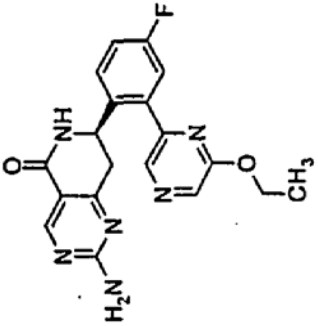
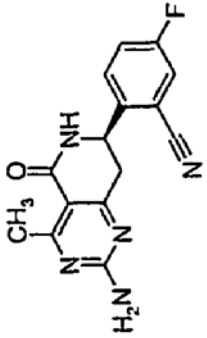
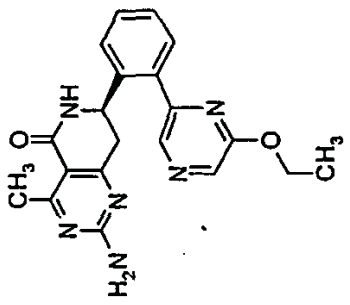
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
213		(R)-2-Amino-7-(5-fluoro-2',3'-dimetoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,067; m/z = 409,1	B
214		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,84; m/z = 396,1	B
215		(R)-2-Amino-4-etil-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,07; m/z = 400,0	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
216		(R)-2-Amino-7-[2-(6-ethoxy-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 1,92$; m/z = 395,1	B
217		(R)-2-Amino-7-[2-(6-ethoxy-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 2,00$; m/z = 409,1	B

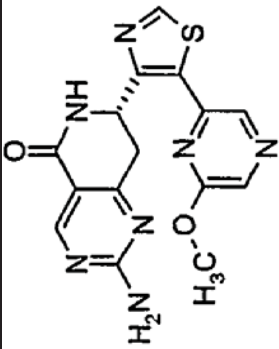
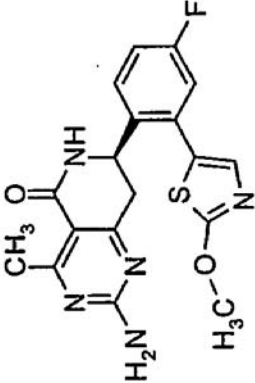
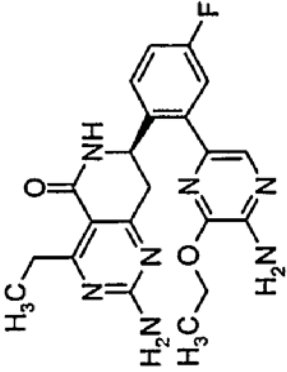
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
218		(R)-2-Amino-7-[2-(6-etoxi-pirazina-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t_R = 2,15; m/z = 381,0	B
219		2-((R)-2-Amino-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-5-fluoro-benzonitrilo	t_R = 2,03; m/z = 298	A
220		(R)-2-Amino-7-[2-(6-etoxi-pirazina-2-il)fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t_R = 2,07; m/z = 377,1	B

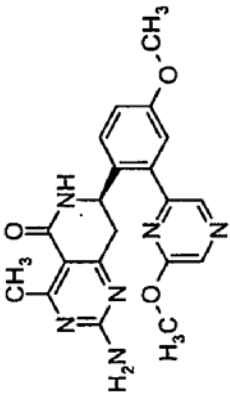
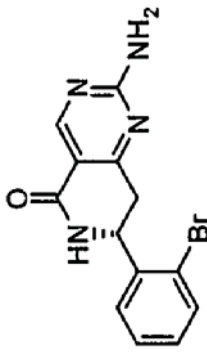
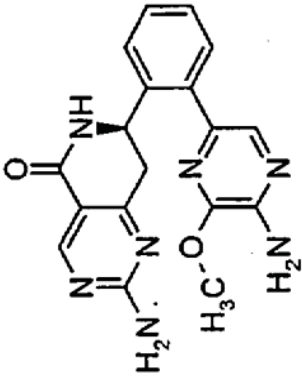
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
221		(R)-2-Amino-7-[2-(4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,553; m/z = 377,1	B
222		(R)-2-Amino-7-[4-(fluoro-2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,72; m/z = 357	A
223		(R)-2-Amino-7-[4-(fluoro-2-(5-metoxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,22; m/z = 371	B

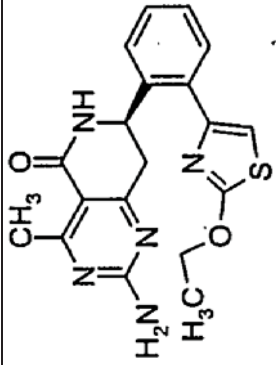
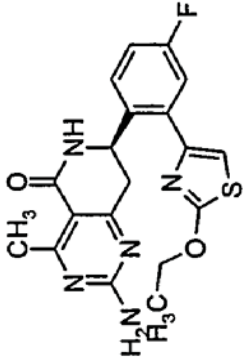
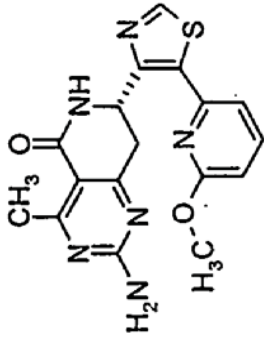
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
224		(S)-2-Amino-7-[6-metoxi-pirazin-2-il]-tiazol-4-il]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,72; m/z = 356,1	B
225		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-tiazol-5-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,834 m/z = 386,0	B
226		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,91 m/z = 424,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
227		(R)-2-Amino-7-[4-metoxi-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 1,98$; m/z = 393,1	B
228		(R)-2-Amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 1,74$, 322,9	
229		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	$t_R = 1,65$, m/z = 364,0	B

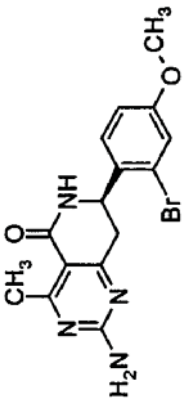
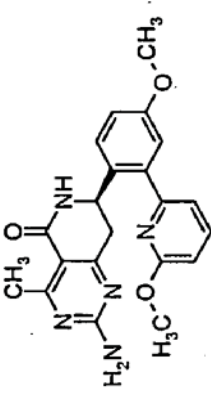
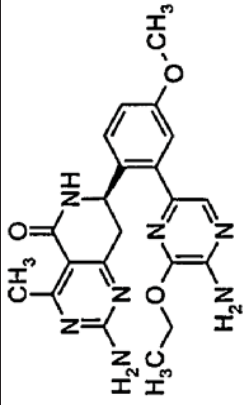
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
230		(R)-2-Amino-7-[2-(2-etoxi-tiazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,63, m/z = 383	B
231		(R)-2-Amino-7-[2-(2-etoxi-tiazol-4-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,87, m/z = 400	B
232		(S)-2-Amino-7-[5-(6-metoxi-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,96, m/z = 369,0	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
233		(S)-2-Amino-7-[5-(6-metoxi-pirazin-2-il)-tiazol-4-il]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,72, m/z = 370,0	B
234		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,72, m/z = 378,1	B
235		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-etil-pirazin-2-il)-fenil]-4-nietil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,68; m/z = 376	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
236		(R)-2-Amino-7-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,95 min; m/z = 365,0	A
237		(R)-2-Amino-7-[4-metoxi-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,15 min; m/z = 392,1	B
238		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-4-metoxi-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,79 min; m/z = 422,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
239		(R)-2-Amino-7-[2-(6-etoxy-pirazin-2-il)-4-metoxi-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,11 min; m/z = 407,1	B
240		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-metoxi-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,69 m/z = 408,1	B
241		(R)-2-Amino-7-[4-metoxi-2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,14 m/z = 398,1	
242		(R)-2-Amino-7-[2-(2-etoxy-tiazol-4-il)-4-metoxi-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 2,31 m/z = 412,0	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
243		(R)-2-Amino-7-[2-(6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,40 m/z = 392,1	B
244		(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,49 m/z = 410,1	B
245		(R)-2-Amino-7-[5-metoxi-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,78 m/z = 393	B

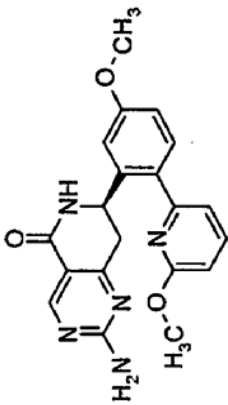
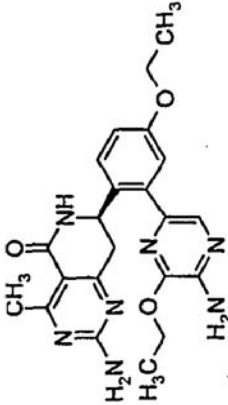
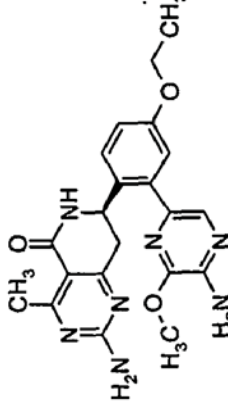
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
246		(R)-2-Amino-7-[5-metoxi-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,75 m/z = 379	B
247		(R)-2-Amino-7-[2-(5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,63 m/z = 406,1	B
248		(R)-2-Amino-7-[2-(5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,77 m/z = 424,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
249		(R)-2-Amino-7-(5-bromo-2-metoxi-piridin-4-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,76 m/z = 364	B
250		(R)-2-Amino-7-(6,6'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-4'-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,98 m/z = 393	B
251		(R)-2-Amino-7-[5-metoxi-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,95 m/z = 392	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
252		(R)-2-Amino-7-[5-methoxy-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,94 m/z = 378	B
253		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-ethoxy-pirazin-2-il)-4-etoxi-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R = 1,91 m/z=436,1	B
254		(R)-2-Amino-7-[2-(5-amino-6-methoxy-pirazin-2-il)-4-etoxi-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =1,79 m/z=422,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
255		(R)-2-Amino-7-[4-ethoxy-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,29 m/z=406,1	B
256		(R)-2-Amino-7-[4-ethoxy-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	t _R =2,13 m/z=407,1	B
257		(R)-2-amino-7-(2-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R =2,1 m/z=357	B

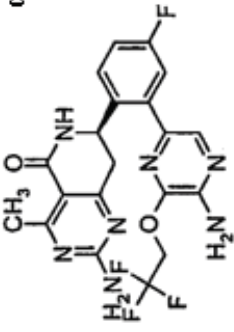
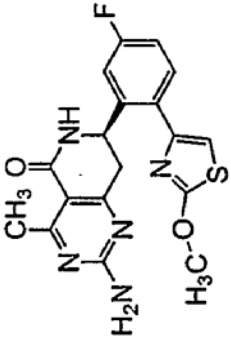
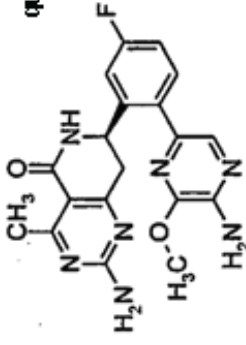
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
258	quiral	(R)-2-amino-7-(2-(ciclopentiloxi)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 2,03 m/z = 339	B
259	quiral	(R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,87 m/z = 331	B
260	quiral	(R)-2-amino-7-((R)-5-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 2,51 min., MH ⁺ = 380,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
261	quiral	(R)-2-amino-7-((R)-2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-metilfenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 2,31 m/z = 376,2	B
262	quiral	(R)-2-amino-7-((R)-5-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 2,20 min., MH+ = 381,1	B
263	quiral	(R)-2-amino-7-((R)-2-(6-metoxipirazin-2-il)-4-metilfenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R =2,11 m/z = 377,2	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
264	quiral 	(R)-2-amino-7-(2-((R)-5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,79 m/z = 463,9	B
265		(R)-2-amino-7-(2-((R)-5-fluoro-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 2,18 m/z = 386,1	B
266	quiral 	(R)-2-amino-7-(2-((R)-5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-5-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,73 m/z = 396,1	B

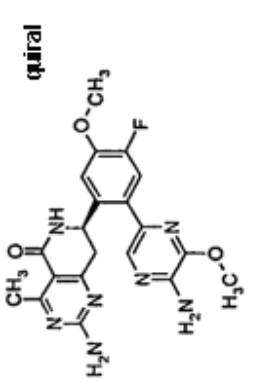
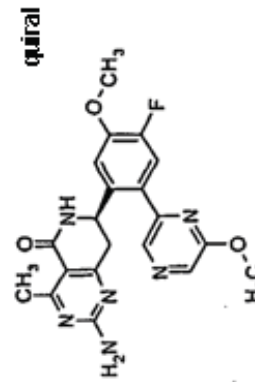
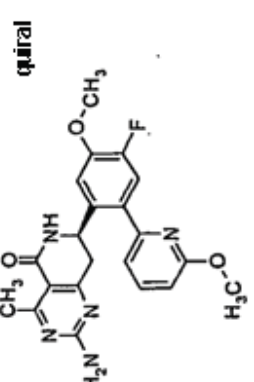
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
267		(R)-2-amino-7-((R)-2-(2-metoxitiazol-4-il)-4-metilfenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 2,29 m/z = 382,1	B
268		(R)-2-amino-7-((R)-2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-metilfenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,80 m/z = 392,2	B
269		(R)-2-amino-7-(2-(2-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 2,4 min m/z = 343	B

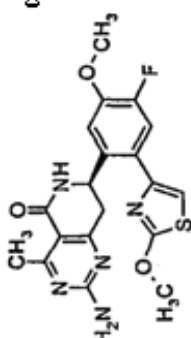
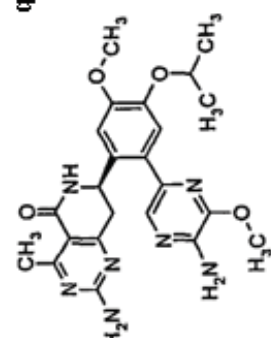
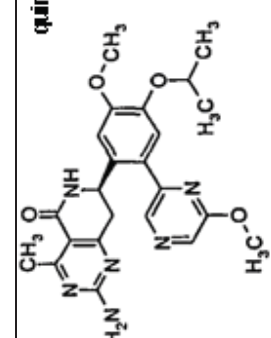
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
270	quiral	(R)-2-amino-7-(2-((R)-5-amino-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pirazin-2-yl)fenil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,68 m/z = 431,9	A
271	quiral	(R)-2-amino-7-(2-((R)-5-amino-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pirazin-2-yl)fenil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,67 m/z = 445,9	B
272	quiral	(R)-2-amino-7-(2-((R)-5-amino-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pirazin-2-yl)fenil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,79 m/z = 449,9	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
273	 quiral	(R)-2-amino-7-((S)-2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluoro-5-metoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R =1,75 m/z=426,1	B
274	 quiral	(R)-2-amino-7-((S)-4-fluoro-5-metoxi-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R =2,06 m/z=411,1	B
275	 quiral	(R)-2-amino-7-(4-fluoro-5-metoxi-2-((S)-6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R =2,30 m/z=410,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t_R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A≥10 B<10
276	quiral 	(R)-2-amino-7-((R)-4-fluoro-5-methoxy-2-(2-metoxitiazol-4-yl)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	$t_R=2,25$ m/z=416,1	B
277	quiral 	(R)-2-amino-7-((S)-2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-yl)-4-isopropoxi-5-metoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	$t_R=1,87$ m/z=466,2	B
278	quiral 	(R)-2-amino-7-((S)-4-isopropoxi-5-metoxi-2-(6-metoxipirazin-2-yl)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	$t_R=2,19$ m/z=451,1	B

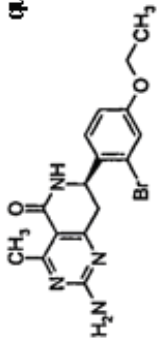
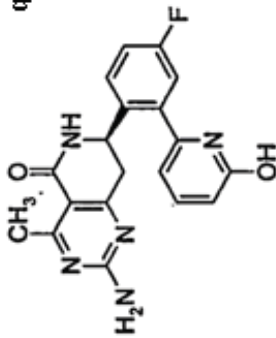
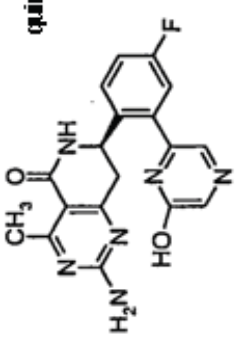
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
279	quiral	(R)-2-amino-7-(4-isopropoxi-5-metoxi-2-((S)-6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R =2,37 m/z=450,1	B
280	quiral	(R)-2-amino-7-((R)-4-isopropoxi-5-metoxi-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R =2,36, m/z=456,1	A
281	quiral	(R)-2-amino-7-((S)-4,5-dimetoxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 2,12 m/z = 422,1	B

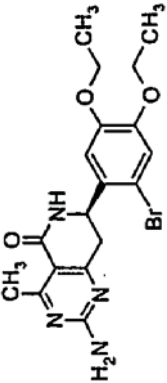
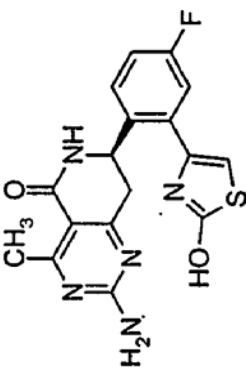
(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
282	quiral	(R)-2-amino-7-((S)-4,5-dimetoxi-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,94 m/z = 423,1	B
283	quiral	(R)-2-amino-7-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,90 m/z = 395,1	A
284	quiral	(R)-2-amino-7-((R)-4,5-dimetoxi-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,969 m/z = 428,1	B
285	quiral	(R)-2-amino-7-((R)-2-(5-amino-6-etoxipirazin-2-il)-4,5-dimetoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,45 m/z = 452,1	A

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
286	quiral 	(R)-2-amino-7-(2-bromo-4-etoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R =2,13 m/z=377,0	A
287	quiral 	(R)-2-amino-7-((S)-4-fluoro-2-(6-hidroxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,382 m/z = 366,1	B
288	quiral 	(R)-2-amino-7-((R)-4-fluoro-2-(6-hidroxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,35 m/z = 367,1	B

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CL/EM (t _R (min.), m/z)	Cl ₅₀ (μM) A ≥ 10 B < 10
289		(R)-2-amino-7-(2-bromo-4,5-diethoxyfenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R =2,20 m/z=423,0	A
290		(R)-2-amino-7-((R)-4-fluoro-2-(2-hidroxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	t _R = 1,89 m/z = 377,2	A

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 10, se mostró que determinados compuestos en las tablas 1-5 tenían actividad inhibidora de HSP90 a una CI_{50} de menos de 25 μ M. Algunos de los compuestos tienen una CI_{50} de menos de aproximadamente 10 μ M.

EJEMPLO 10

5 Potencia de unión del inhibidor de HSP90: Ensayo de unión a TRF

En este ejemplo, se describe la potencia de unión de los inhibidores de HSP90 que se mide mediante un ensayo de unión a TRF.

Se realizaron los ensayos de unión de competición a TRF para determinar la potencia de unión (valores de CI_{50}) de los inhibidores HSP90. Se incubó el dominio de unión de ATP N-terminal con etiquetas de His purificado (residuos de aminoácido 9-236) de HSP90 α (GenID de HSP90 α : 3320; secuencia de ARNm NM_005348) durante dos horas a temperatura ambiente en tampón de unión (HEPES 50mM, $MgCl_2$ 6 mM, KCl 20 mM y BSA al 0,1%) con radicol biotinilado y concentraciones progresivamente más altas de los compuestos de competición. Se transfirió una fracción de la mezcla a placas de captura (recubiertas con estreptavidina) y se incubó durante una hora a temperatura ambiente. Tras lavar con tampón de lavado DELFIA, se añadió anticuerpo anti-his etiquetado con europio y se incubó durante dos horas a temperatura ambiente, seguido por lavado con tampón DELFIA. Entonces se añadió disolución de potenciación de DELFIA. Tras agitar suavemente durante 10 minutos, se leyeron las placas en VICTOR para determinar los recuentos de europio.

Nota: También pueden determinarse los valores de CI_{50} usando métodos publicados en las siguientes referencias:

1. Carreras, C. W., A. Schirmer, *et al.* (2003). "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction." *Anal Biochem* 317(1): 40-6;

2. Kim, J., S. Felts, *et al.* (2004). "Development of a fluorescence polarization assay for the molecular chaperone HSP90." *J Biomol Screen* 9(5): 375-81; y

3. Zhou, V., S. Han, *et al.* (2004). "A time-resolved fluorescence resonance energy transfer-based HTS assay and a surface plasmon resonance-based binding assay for heat shock protein 90 inhibitors." *Anal Biochem* 331 (2): 349-57.

25 Documentos Citados

Se hizo referencia a las siguientes publicaciones en la memoria descriptiva:

1. Beliakoff J, Bagatell R, Paine-Murrieta G, et al (2003) Hormone-refractory breast cancer remains sensitive to the antitumor activity of heat shock protein 90 inhibitors. *Clin Cancer Res*, 9,4961-71.

2. Smith V, Hobbs S, Court W, et al (2002) ErbB2 overexpression in an ovarian cancer cell line confers sensitivity to the HSP90 inhibitor geldanamycin. *Anticancer Res*, 22, 1993-9.

3. Solit D B, Zheng F F, Drobnjak M, et al (2002) 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin induces the degradation of androgen receptor and HER-2/neu and inhibits the growth of prostate cancer xenografts. *Clin Cancer Res*, 8, 986-93.

4. Blagosklonny M V, Fojo T, Bhalla K N, et al (2001) The Hsp90 inhibitor geldanamycin selectively sensitizes Bcr-Abl-expressing leukemia cells to cytotoxic chemotherapy. *Leukemia*, 15, 1537-43

5. Burger A M, Fiebig H H, Stinson S F, et al (2004) 17-(Allylamino)-17-demethoxygeldanamycin activity in human melanoma models. *Anticancer Drugs*, 15,377-87.

6. Nakatani H, Kobayashi M, Jim T, et al (2005) STI571 (Glivec) inhibits the interaction between c-KIT and heat shock protein 90 of the gastrointestinal stromal tumor cell line, G1ST-T1. *Cancer Sci*, 96, 116-9.

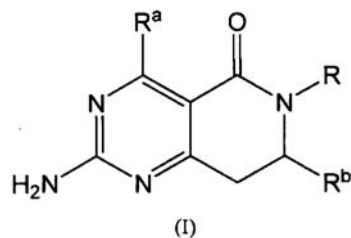
7. Fumo G, Akin C, Metcalfe D D, et al (2004) 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) is effective in down-regulating mutated, constitutively activated KIT protein in human mast cells. *Blood*, 103, 1078-84.

8. George P, Bali P, Annavarapu S, et al (2005) Combination of the histone deacetylase inhibitor LBH589 and the hsp90 inhibitor 17-AAG is highly active against human CML-BC cells and AML cells with activating mutation of FLT-3. *Blood*, 105, 1768-76.

9. George P, Bali P, Cohen P, et al (2004) Cotreatment with 17-allylamino-demethoxygeldanamycin and FLT-3 kinase inhibitor PKC412 is highly effective against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT-3. *Cancer Res*, 64, 3645-52.
- 5 10. Heideman DA, Snijders PJ, Bloemena E, Meijer CJ, Offerhaus GJ, Meuwissen SG, Gerritsen WR, Craanen ME (2001) Absence of tpr-met and expression of c-met in human gastric mucosa and carcinoma. *J Pathol*. 194(4):428-35
11. Nguyen D M, Lorang D, Chen G A, et al (2001) Enhancement of paclitaxel-mediated cytotoxicity in lung cancer cells by 17-allylamino geldanamycin: in vitro and in vivo analysis. *Ann Thorac Surg*, 72, 371-8; discussion 378-9.
12. Yin X, Zhang H, Burrows F, et al (2005) Potent activity of a novel dimeric heat shock protein 90 inhibitor against head and neck squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res*, 11, 3889-96.
- 10 13. Yang J, Yang J M, Iannone M, et al (2001) Disruption of the EF-2 kinase/Hsp90 protein complex: a possible mechanism to inhibit glioblastoma by geldanamycin. *Cancer Res*, 61, 4010-6.
14. Chung YL, Troy H, Banerji U, Jackson LE, Walton MI, Stubbs M, Griffiths JR, Judson IR, Leach MO, Workman P, Ronen SM. Magnetic resonance spectroscopic pharmacodynamic markers of the heat shock protein 90 inhibitor 17-allylamino, 7-demethoxygeldanamycin (17AAG) in human colon cancer models. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Nov 5;95(21):1624-33.
- 15 15. Park JW, Yeh MW, Wong MG, Lobo M, Hyun WC, Duh QY, Clark OH. The heat shock protein 90-binding geldanamycin inhibits cancer cell proliferation, down-regulates oncoproteins, and inhibits epidermal growth factor-induced invasion in thyroid cancer cell lines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):3346-53.
16. Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ, Poulaki V, Kung AL, Davies FE, Morgan G, Akiyama M, Shringarpure R, Munshi NC, Richardson PG, Hideshima T, Chauhan D, Gu X, Bailey C, Joseph M, Libermann TA, Rosen NS, Anderson KC. Antimyeloma activity of heat shock protein-90 inhibition. *Blood* 2006 Feb 1;107(3):1092-100.
- 20 17. Isaacs JS, Jung YJ, Mimnaugh EG, Martinez A, Cuttitta F, Neckers LM Hsp90 regulates , a von Hippel Lindau-independent hypoxia-inducible factor-1 alpha-degradative pathway. *J Biol Chem*. 2002 Aug 16;277(33):29936-44
18. Bonvini P, Gastaldi T, Falini B, Rosolen A. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (NPM-ALK), a novel Hsp90-client tyrosine kinase: down-regulation of NPM-ALK expression and tyrosine phosphorylation in ALK(+) CD30(+) lymphoma cells by the Hsp90 antagonist 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin. *Cancer Res*. 2002 Mar 1;62(5):1559-66
- 25 19. Georgakis GV, Li Y, Rassidakis GZ, Martinez-Valdez H, Medeiros LJ, Younes A. Inhibition of heat shock protein 90 function by 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in Hodgkin's lymphoma cells down-regulates Akt kinase, dephosphorylates extracellular signal-regulated kinase, and induces cell cycle arrest and cell death. *Clin. Cancer Res*. 2006 Jan 15;12(2):584-90
- 30 20. Neckers L, Ivy, S. P. Heat shock protein 90. *Current Opinion in Oncology* 2003 Jan 15:419-424.
21. Bagatell R., Whitesell L. Altered Hsp90 function in cancer: A unique therapeutic opportunity. *Molecular Cancer Therapeutics* 2004 3(8):1021-1030.
22. Machajewski T., Lin X.D., Jefferson A.B., Gao, Z. AKT kinase and Hsp90 inhibitors as novel anti-cancer therapeutics.
- 35 23. Gao Z., Harrison S., and Duhl D. Beyond kinases for anticancer discovery: purine-binding enzymes and ATPases. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2003 38: 194-202.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^a se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

(3) hidroxilo,

(4) alcoxilo C_1-C_6 ,

(5) tiol,

(6) alquiltiol C_1-C_6 ,

(7) alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido,

(8) amino o amino sustituido,

(9) arilo sustituido o no sustituido,

(10) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(11) heterociclilo sustituido o no sustituido;

R se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido,

(3) alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido,

(4) alquinilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido,

(5) cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o no sustituido,

(6) cicloalquenilo C_5-C_7 sustituido o no sustituido,

(7) arilo sustituido o no sustituido,

(8) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(9) heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^b se selecciona del grupo que consiste en

(1) cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido,

(2) cicloalquenilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido,

(3) arilo sustituido o no sustituido,

(4) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

5 (5) heterociclilo sustituido o no sustituido; y

con la condición de que cuando R^a es amino, entonces R^b no es fenilo, 4-alquil-fenilo, 4-alcoxi-fenilo o 4-halo-fenilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^a es alquilo C₁-C₆ o halo-alquilo C₁-C₆.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^b es arilo o heteroarilo.

10 4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R^b se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, tiazolilo y tienilo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^b se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido, piridilo sustituido, pirimidinilo sustituido, pirazinilo sustituido, indolilo sustituido, tiazolilo sustituido y tienilo sustituido.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que dicho fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, tiazolilo, y tienilo está sustituido con arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

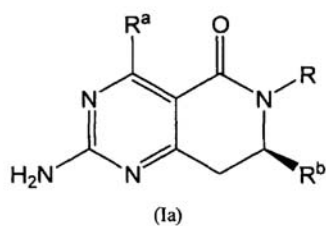
15 7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que dicho fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, tiazolilo, y tienilo está sustituido con halógeno.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que dicho halógeno es flúor.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido y alquilo sustituido.

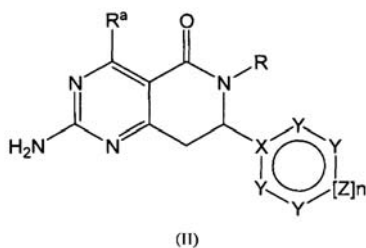
20 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, metilo, 3-aminopropilo y 2-metil-2-morfolinopropilo.

11. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ia)



en la que R, R^a y R^b son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I).

25 12. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II):



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0 ó 1, en el que R^a se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

5 (3) hidroxilo,

(4) alcoxilo C₁-C₆,

(5) tiol,

(6) alquiltiol C₁-C₆,

(7) alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

10 (8) amino o amino sustituido,

(9) arilo sustituido o no sustituido,

(10) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(11) heterociclilo sustituido o no sustituido;

en la que R se selecciona del grupo que consiste en

15 (1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

(3) alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

(4) alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

(5) cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido,

20 (6) cicloalquenilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido,

(7) arilo sustituido o no sustituido,

(8) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(9) heterociclilo sustituido o no sustituido,

25 en el que cuando n es 1, X es C, Y se selecciona en cada posición independientemente de CQ¹ y N, y Z se selecciona de CR² y N con la condición de que no más de 3 grupos Y y Z son N, y en el que cuando n es 0, X es C o N, Y se selecciona en cada posición independientemente de CQ¹, N, NQ², O, y S con la condición de que no más de 4 grupos X y Y son N y NQ² y no más de 1 grupo Y es S u O; en el que Q¹ se selecciona en cada posición independientemente del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

30 (2) halógeno,

(3) alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

(4) alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

(5) alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

- (6) cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido,
- (7) cicloalquenilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido,
- (8) arilo sustituido o no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido o no sustituido,
- 5 (10) heterociclilo sustituido o no sustituido,
- (11) amino sustituido o no sustituido,
- (12) -OR³ o -SR³
- (13) -C(O)R³, -CO₂R³, -C(O)N(R³)₂, -S(O)R³, -SO₂R o -SO₂N(R³)₂,
- (14) OC(O)R³, -N(R³)C(O)R³ o -N(R³)SO₂R³,
- 10 (15) -CN, y
- (16) -NO₂;
- en el que Q² se selecciona en cada posición independientemente del grupo que consiste en (1) hidrógeno,
- (3) alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
- (4) alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,
- 15 (5) alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,
- (6) cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido,
- (7) cicloalquenilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido,
- (8) arilo sustituido o no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido o no sustituido, y
- 20 (10) heterociclilo sustituido o no sustituido;
- en el que R² se selecciona del grupo que consiste en
- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido, y
- 25 (4) -OR³, -SR³ o -NHR³;
- en los que R³ se selecciona en cada posición independientemente del grupo que consiste en
- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
- (3) alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,
- 30 (4) alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido,

(5) cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido,

(6) cicloalqueno C₅-C₇ sustituido o no sustituido,

(7) arilo sustituido o no sustituido,

(8) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

5 (9) heterociclilo sustituido o no sustituido,

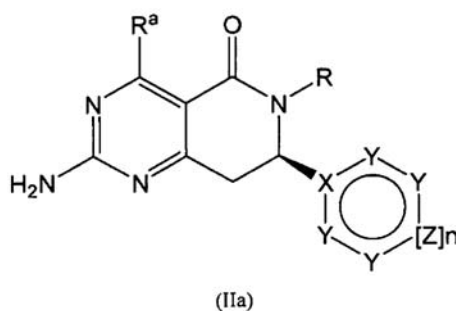
con la condición de que cuando R^a es amino, entonces X, Y, Z, y n juntos no forman un grupo fenilo, 4-alquil-fenilo, 4-alcoxi-fenilo o 4-halo-fenilo.

13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que uno de Q¹ o Q² se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido y cicloalqueno C₅-C₇ sustituido o no sustituido.

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que dicho arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇ y cicloalqueno C₅-C₇ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, oxadiazol, tiadiazol, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, tienilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo y ciclopentenilo.

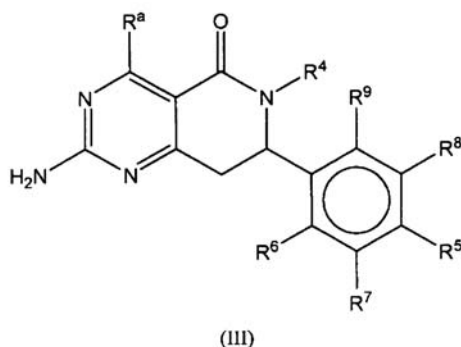
15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que uno de Q¹ o Q² se selecciona del grupo que consiste en (2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, 2-acetamidofenilo, 2-aminocarbonilfenilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridin-3-ilo, 2-cloro-fenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-difluoro-3-metoxifenilo, 2-etil-fenilo, 2-etoxi-tiazol-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 2-hidroximetil-3-metoxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 2-isoquinolin-4-ilo, 2-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo, 2-metil-fenilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-fenoxifenilo, 2-piridin-3-ilo, 2-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-acetamidofenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-bromo-fenilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-etil-4-metil-fenilo, 3-etinil-fenilo, 3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-fluorofenilo, 3-fluoro-pirazin-2-ilo, 3-metanosulfonamidofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxi-pirazin-2-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ilo, 3-metilfenilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4,5-dimetoxi-pirimidin-2-ilo, 4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 4-difluoro-2-metil-fenilo, 4-etoxi-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-5-ilo, 4-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-fenilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetoxi-pirazin-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-amino-6-etoxi-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-3-metil-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 6-acetil-piridin-2-ilo, 6-cloro-pirazin-2-ilo, 6-etoxipirazin-2-ilo, 6-etoxi-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo y 6-trifluorometil-piridin-2-ilo.

16. Compuesto según la reivindicación 12, que tiene la fórmula (IIa):



o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^a , R, X, Y, Z, y n son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (II).

17. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (III):



5 o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^a se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

(3) hidroxilo,

10 (4) alcoxilo C_1-C_6 ,

(5) tiol,

(6) alquiltiol C_1-C_6 ,

(7) alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido,

(8) amino o amino sustituido

15 (9) arilo sustituido o no sustituido,

(10) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(11) heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

R^5 es hidrógeno, alquilo, alcoxilo o halógeno;

20 cada uno de R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halógeno, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; o

un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y con la condición de que cuando R^a es amino y R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno, entonces R^5 no es hidrógeno, alquilo, alcoxilo o halógeno.

18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 12 ó 17, en el que R^a es hidrógeno.

25 19. Compuesto según la reivindicación 12 ó 17, en el que R^a es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

20. Compuesto según la reivindicación 2 ó 19, en el que R^a es metilo.

21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo,

1-(4-metoxifenil)etilo, metilo, 3-aminopropilo y 2-metil-2-morfolinopropilo.

22. Compuesto según la reivindicación 21, en el que R^4 es hidrógeno.

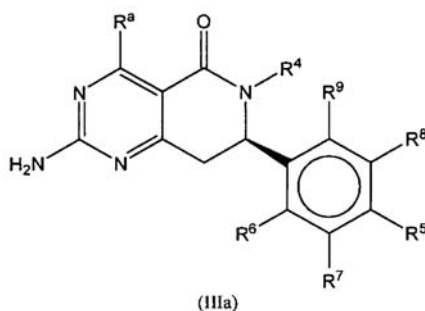
23. Compuesto según la reivindicación 17, en el que R^7 , R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno.

24. Compuesto según la reivindicación 17, en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido y heteroarilo sustituido.

25. Compuesto según la reivindicación 24, en el que dicho arilo y heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, pirrolilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, oxadiazol, tiadiazol, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo y tienilo.

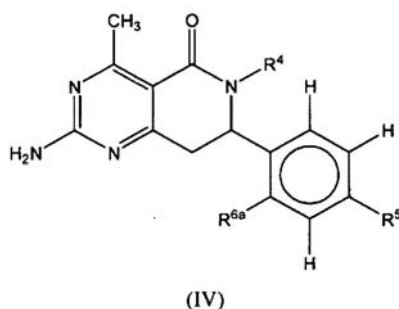
26. Compuesto según la reivindicación 25, en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en (2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, 2-acetamidofenilo, 2-aminocarbonilfenilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridin-3-ilo, 2-cloro-fenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-difluoro-3-metoxifenilo, 2-etil-fenilo, 2-etoxi-tiazol-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 2-hidroximetil-3-metoxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 2-isoquinolin-4-ilo, 2-metoxi-5-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo, 2-metil-fenilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-fenoxifenilo, 2-piridin-3-ilo, 2-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-acetamidofenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-bromo-fenilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-etil-4-metil-fenilo, 3-etinil-fenilo, 3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-fluorofenilo, 3-fluoro-pirazin-2-ilo, 3-metanosulfonamidofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxi-pirazin-2-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ilo, 3-metilfenilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4,5-dimetoxi-pirimidin-2-ilo, 4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 4-difluoro-2-metil-fenilo, 4-etoxi-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-5-ilo, 4-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-fenilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetoxi-pirazin-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-amino-6-etoxi-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-3-metil-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 6-acetil-piridin-2-ilo, 6-cloro-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilo, 6-metoxipirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo y 6-trifluorometil-piridin-2-ilo.

27. Compuesto según la reivindicación 17, que tiene la fórmula (IIIa):



o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^a , R^4 , X, Y, Z y n son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (III) y con la condición de que cuando R^a es amino y R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno, entonces R^5 no es hidrógeno, alquilo, alcoxilo o halógeno.

28. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (IV):



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el que

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido,

5 R^5 es hidrógeno o halógeno,

R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

29. Compuesto según la reivindicación 28, en el que R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, metilo, 3-aminopropilo y 2-metil-2-morfolinopropilo.

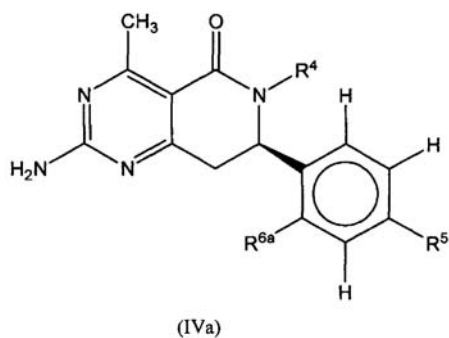
10 30. Compuesto según la reivindicación 17 ó 29, en el que R^5 es hidrógeno o flúor.

31. Compuesto según la reivindicación 28, en el que R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido y heteroarilo sustituido.

32. Compuesto según la reivindicación 31, en el que dicho arilo y heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, pirrolilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, oxadiazol, tiadiazol, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo y tienilo.

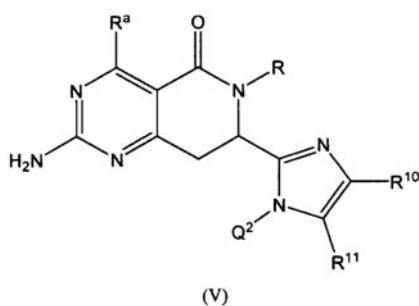
33. Compuesto según la reivindicación 32, en el que R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en (2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, 2-acetamidofenilo, 2-aminocarbonilfenilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridin-3-ilo, 2-cloro-fenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-difluoro-3-metoxifenilo, 2-etil-fenilo, 2-etoxi-tiazol-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 2-hidroximetil-3-metoxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 2-isoquinolin-4-ilo, 2-metoxi-5-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo, 2-metil-fenilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-fenoxifenilo, 2-piridin-3-ilo, 2-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-acetamidofenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-bromo-fenilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-etil-4-metil-fenilo, 3-etinil-fenilo, 3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-fluorofenilo, 3-fluoro-pirazin-2-ilo, 3-metanosulfonamidofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxi-pirazin-2-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ilo, 3-metilfenilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4,5-dimetoxi-pirimidin-2-ilo, 4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 4-difluoro-2-metil-fenilo, 4-etoxi-5-fluoropirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-5-ilo, 4-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-fenilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetoxi-pirazin-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-amino-6-etoxi-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-3-metil-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 6-acetil-piridin-2-ilo, 6-cloro-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-piridin-2-ilo, 6-etoxi-piridin-3-ilo, 6-etoxi-piridin-5-ilo, 6-fluoro-2-metil-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 6-hidroxipiridin-2-ilo, 6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilo, 6-metoxipirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo y 6-trifluorometil-piridin-2-ilo.

34. Compuesto según la reivindicación 28, que tiene la fórmula (IVa):



o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 , R^5 y R^{6a} son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (IV).

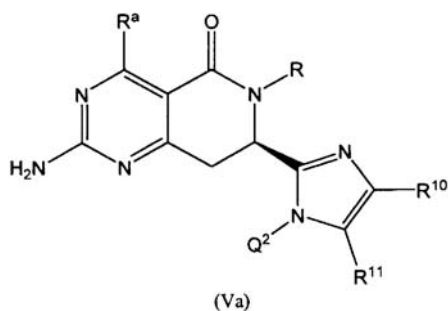
35. Compuesto según la reivindicación 12, que tiene la fórmula (V):



5

en la que R^{10} y R^{11} son independientemente Q^1 , y R^a , R , Q^1 y Q^2 son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (II).

36. Compuesto según la reivindicación 35, que tiene la fórmula (Va):



10

en la que R^{10} y R^{11} son independientemente Q^1 , y R^a , R , Q^1 y Q^2 son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (V).

37. Compuesto o estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente del mismo según la reivindicación 1, seleccionado de

15 (R)-2-amino-7-[2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(S)-2-amino-6-bencil-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-[(S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

- (R)-2-amino-7-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 5 2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- 2-amino-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 10 2-amino-7-(5,2'-difluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5-fluoro-2'-trifluorometoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[2-(2-cloro-piridin-3-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(4-fluoro-2-isoquinolin-4-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 15 2-amino-7-(5,3'-difluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[2-(4-cloro-piridin-3-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5,2'-difluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5,4'-difluoro-2'-metil-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 20 2-amino-7-(4-fluoro-2-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5-fluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-(3-amino-propil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 25 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5,2'-difluoro-4'-metil-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-4-metil-7-(5,2',3'-trifluoro-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 30 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(3'-dimetilamino-5-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

- 2-amino-7-[2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-[4-fluoro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(4-fluoro-2-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 5 2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5-fluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 10 2-amino-7-(4-fluoro-2-furan-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 15 (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(4-etoxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-((R)-2-amino-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo;
- 20 (R)-2-amino-7-[2-(4,5-dimetoxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(5-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(5,5'-difluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 25 (R)-2-amino-7-(5,4'-difluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(5-fluoro-3',4'-dimetoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(5-fluoro-3'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(5-fluoro-4'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(5,4'-difluoro-2'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 30 (R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(5-metoxi-tiofen-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5,6-dimetoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 5 (R)-2-amino-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-etoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(4-etoxi-5-fluoro-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(5-fluoro-2',3'-dimetoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 10 (R)-2-amino-7-[2-(6-etoxi-piridin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-4-etil-7-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-4-etil-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 15 (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-4-etil-7-[2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-4-etil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-4-etil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 20 (R)-2-amino-4-etil-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[5-(6-metoxi-pirazin-2-il)-tiazol-4-il]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 25 2-amino-7-(5-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-4-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-7-(5,3'-difluoro-4'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-amino-6-(2-amino-etil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 30 (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 5 2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (S)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 10 (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-6-alil-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-etil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-etil-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 15 (R)-2-amino-6-etil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-etil-7-(5-fluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-etil-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-fluoro-fenil]-6-etil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 20 (R)-2-amino-6-bencil-7-[2-(5-cloro-4-hidroxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-6-(2-hidroxi-etil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 25 (R)-2-amino-6-(3-cloro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-(3-cloro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-(3-cloro-bencil)-7-[2-(5,6-dimetoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 30 (R)-2-amino-6-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 35 (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-6-piridin-4-ilmetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-6-piridin-4-ilmetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-6-piridin-4-ilmetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 5 (R)-2-amino-6-(2-fluoro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-6-(2-fluoro-bencil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 10 (R)-2-amino-6-(2-cloro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-6-(2-clorobencil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(3-trifluorometil-bencil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 15 (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(3-trifluorometil-bencil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-(2-fluoro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 20 (R)-2-amino-6-(2-cloro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 25 (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-bencil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-bencil-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-bencil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 30 (R)-2-amino-6-bencil-7-(5-fluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-bencil-4-metil-7-(5,2',3'-trifluoro-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-bencil-7-(5,3'-difluoro-4'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-bencil-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 35 (R)-2-amino-6-bencil-7-[2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-bencil-7-(5,2'-difluoro-4'-metil-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-bencil-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-bencil-7-(5,2'-difluoro-3'-metoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

- 2-amino-7-[2-(5,6-dimetoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 5 (R)-2-amino-7-[2-(5,6-dimetoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 10 (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(4-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-6-(3-metil-butil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 15 (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5,6-dimetoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 20 (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(4-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-(4-fluoro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-6-(4-fluoro-bencil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 25 (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-6-(4-fluoro-bencil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-6-isobutil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 30 (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-6-piridin-3-ilmetil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- éster terc-butílico del ácido {3-[(R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-propil}-carbámico;
- (R)-2-amino-6-(3-amino-propil)-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 35 éster terc-butílico del ácido {3-[(R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-propil}-carbámico;
- (R)-2-amino-6-(3-amino-propil)-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

éster terc-butílico del ácido (3-((R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-propil)-carbámico;

(R)-2-amino-6-(3-amino-propil)-7-[4-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

5 (R)-2-amino-6-(3-amino-propil)-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-[5-(6-metoxi-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-(5-bromo-tiazol-4-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-[2-(4-etoxi-5-fluoro-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

10 (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-(5-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-(5,5'-difluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-(5,4'-difluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-(5-fluoro-3',4'-dimetoxi-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

15 (R)-2-amino-7-(5-fluoro-3'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-(5-fluoro-2'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-(5-fluoro-4'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-(5,4'-difluoro-2'-metil-bifenil-2-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

20 (R)-2-amino-7-[2-(4,5-dimetoxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-[5-(6-metoxi-pirazin-2-il)-tiazol-4-il]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-[2-(6-etoxi-piridin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-[2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-[2-(5,6-dimetoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

25 (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-[2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-[2-(4-etoxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

30 (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

(R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

- (R)-2-amino-4-etil-7-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-4-etil-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-4-etil-7-[2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 5 (R)-2-amino-7-[2-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 10 (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(5-metoxi-tiofen-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-4-etil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 15 (R)-2-amino-4-etil-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(5-fluoro-2',3'-dimetoxi-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-4-etil-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 20 (R)-2-amino-7-[2-(6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 2-((R)-2-amino-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-5-fluorobenzonitrilo;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-etoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 25 (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(5-metoxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (S)-2-amino-7-[5-(6-metoxi-pirazin-2-il)-tiazol-4-il]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-tiazol-5-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 30 (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-etil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-metoxi-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;

- (R)-2-amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(2-etoxi-tiazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(2-etoxi-tiazol-4-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 5 (S)-2-amino-7-[5-(6-metoxi-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (S)-2-amino-7-[5-(6-metoxi-pirazin-2-il)-tiazol-4-il]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-etil-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 10 (R)-2-amino-7-[4-metoxi-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-4-metoxi-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-etoxi-pirazin-2-il)-4-metoxi-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-metoxi-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-metoxi-2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 15 (R)-2-amino-7-[2-(2-etoxi-tiazol-4-il)-4-metoxi-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[5-metoxi-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[5-metoxi-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 20 (R)-2-amino-7-[2-(5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(5-bromo-2-metoxi-piridin-4-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(6,6'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-4'-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 25 (R)-2-amino-7-[5-metoxi-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[5-metoxi-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-etoxi-pirazin-2-il)-4-etoxi-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[2-(5-amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-4-etoxi-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-[4-etoxi-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- 30 (R)-2-amino-7-[4-etoxi-2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

- (R)-2-amino-7-(2-(ciclopentiloxi)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-((R)-5-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-((R)-2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-metilfenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- 5 (R)-2-amino-7-((R)-5-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-((R)-2-(6-metoxipirazin-2-il)-4-metilfenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-((R)-5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-((R)-5-fluoro-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- 10 (R)-2-amino-7-((R)-2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-5-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-((R)-2-(2-metoxitiazol-4-il)-4-metilfenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-((R)-2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-metilfenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-((R)-5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)fenil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- 15 (R)-2-amino-7-(2-((R)-5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-((R)-5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)-4-fluorofenil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-((S)-2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluoro-5-metoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- 20 (R)-2-amino-7-((S)-4-fluoro-5-metoxi-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-(4-fluoro-5-metoxi-2-((S)-6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-((R)-4-fluoro-5-metoxi-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-((S)-2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-isopropoxi-5-metoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- 25 (R)-2-amino-7-((S)-4-isopropoxi-5-metoxi-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-(4-isopropoxi-5-metoxi-2-((S)-6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-((R)-4-isopropoxi-5-metoxi-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- 30 (R)-2-amino-7-((S)-4,5-dimetoxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-((S)-4,5-dimetoxi-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- (R)-2-amino-7-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- 35 (R)-2-amino-7-((R)-4,5-dimetoxi-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(R)-2-amino-7-((R)-2-(5-amino-6-etoxipirazin-2-il)-4,5-dimetoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(R)-2-amino-7-(2-bromo-4-etoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

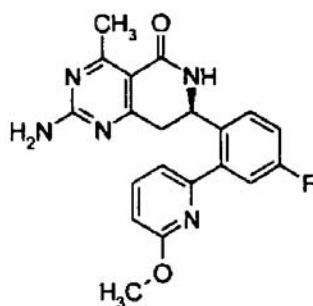
(R)-2-amino-7-((S)-4-fluoro-2-(6-hidroxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

5 (R)-2-amino-7-((R)-4-fluoro-2-(6-hidroxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(R)-2-amino-7-(2-bromo-4,5-dietoxifenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona; y

(R)-2-amino-7-((R)-4-fluoro-2-(2-hidroxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona.

38. Compuesto de estructura



10 39. Composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38.

40. Composición según la reivindicación 39, que comprende además al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en irinotecán, topotecán, gemcitabina, imatinib, trastuzumab, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatino, cisplatino, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, gefitinib, vatalanib, sunitinib, sorafenib, erlotinib, dexrazoxano, antraciclinas y rituximab.

15

41. Composición según la reivindicación 39, para su uso en el tratamiento del cáncer.

42. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, para su uso en el tratamiento del cáncer.

43. Composición según la reivindicación 41 o compuesto según la reivindicación 42, para su uso en el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona de pulmón y bronquios; próstata; tumor testicular; mama; páncreas; colon y recto; tiroides; estómago; hígado y conducto biliar intrahepático; riñón y renal; pelvis; vejiga urinaria; cuerpo uterino; cuello uterino; ovario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; linfoma; leucemia mieloide; leucemia de células madre, cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; cabeza; cuello; glioblastoma; intestino delgado; tumores estromales gastrointestinales (GIST); tumor gástrico; linfoma de no Hodgkin; melanoma; y adenoma vellosa de colon.

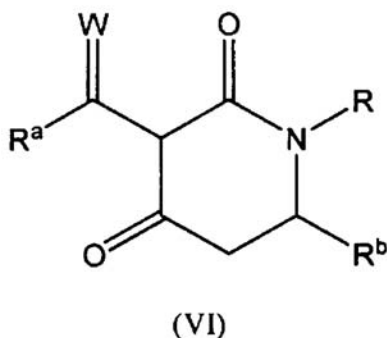
20

25 44. Método para preparar un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un ácido para formar una sal de adición de ácido; o

(b) hacer reaccionar una sal de adición de ácido de fórmula (I) para formar un compuesto de base libre de fórmula (I); o

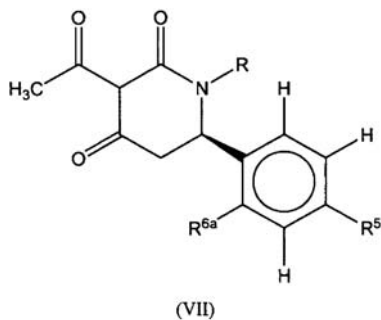
30 (c) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con guanidina o un derivado de guanidina



en la que R^a , R y R^b son tal como se definieron para la fórmula (I) y W es O o $NR'R''$ en el que R' y R'' son independientemente H o alquilo para formar un compuesto de fórmula (I).

45. Compuesto intermedio según la reivindicación 44, que tiene la fórmula (VI) en la que R^a es metilo.

5 46. Compuesto intermedio según la reivindicación 44, que tiene la fórmula (VII)



en la que R es tal como se definió para la fórmula (VI);

R^5 es hidrógeno o halógeno; y R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

10 47. Combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 junto con uno o más agentes adicionales, para su administración al mismo tiempo o tiempos diferentes, para el tratamiento del cáncer.