

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 852**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2009 E 09744975 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 2352732**

54 Título: **Pirido[4,3-d]pirimidinas 2,5-diamino sustituidas como inhibidores de autotaxina frente al cáncer**

30 Prioridad:

**01.12.2008 EP 08020824**

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

**14.06.2013**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**SCHIEMANN, KAI;  
SCHULTZ, MELANIE;  
STAEHLE, WOLFGANG;  
KOBEL, INGO;  
WIENKE, DIRK y  
KRIER, MIREILLE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 407 852 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Pirido[4,3-d]pirimidinas 2,5-diamino sustituidas como inhibidores de autotaxina frente al cáncer.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados de piridopirimidina como inhibidores de la autotaxina y el uso de estos compuestos para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas, que están causadas, mediadas y/o se propagan por un aumento en los niveles de ácido lisofosfatídico y/o la activación de la autotaxina, especialmente en diferentes cánceres.

Técnica previa

10 La autotaxina (ATX) es la enzima aparentemente responsable del aumento de los niveles de ácido lisofosfatídico (LPA) en la ascitis y el plasma de pacientes con cáncer de ovario (Xu y col., *Clinical Cancer Research* 1995, 1: 1223; Xu y col., *Biochem. J.* 1995, 309: 933) ya que es la encargada de transformar la lisofosfatidilcolina (LPC) en LPA (Tokumura y col., *J. Biol. Chem.* 2002, 277: 39436; Umezu-Gozo y col., *J. Biol. Chem.* 2002, 158: 227).

15 El LPA es un mediador lipídico intracelular que interviene en múltiples procesos biológicos y bioquímicos, como la contracción del músculo liso, la agregación de plaquetas y la apoptosis (Tigyi y col., *Prog. Lipid Res.* 2003, 42: 498; Mills y col., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3: 582; Lynch y col. *Prost. Lipid Med.* 2001, 64: 33). Adicionalmente, el LPA se encuentra en concentraciones elevadas en el plasma y en el líquido ascítico de pacientes con cáncer de ovario en fase inicial y terminal.

20 Se ha comprobado que el LPA promueve la proliferación de las células tumorales, así como su supervivencia, migración e invasión de tejidos adyacentes, lo que puede dar lugar a la formación de metástasis (Xu y col., *Clinical Cancer Research* 1995, 1: 1223; Xu y col., *Biochem. J.* 1995, 309: 933). Estos procesos biológicos y biopatológicos se inician a través de la activación de los receptores acoplados a proteína G por el LPA (Contos y col., *Mol. Pharm.* 2000, 58: 1188).

25 El aumento de los niveles de LPA, la alteración de la expresión del receptor y la alteración de las respuestas a LPA pueden contribuir al inicio, progresión o resolución del cáncer de ovario. Adicionalmente, también es posible que el LPA esté implicado en cánceres de próstata, mama, melanoma, cabeza y cuello, intestino y tiroides.

Por todos estos motivos es deseable reducir el nivel de LPA durante el curso del tratamiento de los pacientes con tumores. Esto puede conseguirse mediante la inhibición de enzimas que están implicadas en la biosíntesis del LPA, como la ATX (Sano y col., *J. Biol. Chem.* 2002, 277: 21197; Aoki y col., *J. Biol. Chem.* 2003, 277: 48737).

30 La ATX pertenece a la familia de las nucleótido pirofosfatasa y fosfodiesterasa (Goding y col., *Immunol. Rev.* 1998, 161: 11). Esto representa un punto de inicio importante para la terapia antitumoral (Mills y col. *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3: 582; Goto y col. *J. Cell. Biochem.* 2004, 92: 1115), ya que se expresa de forma creciente en tumores y lleva a cabo la proliferación de las células tumorales y la invasión en los tejidos adyacentes pudiendo llevar ambas a la formación de metástasis (Nam y col. 2000, *Oncogene*, Vol. 19, página 241). Además, en el transcurso de la angiogénesis, la ATX junto con otros factores antiangiogénicos provoca la formación de vasos sanguíneos (Nam y col. *Cancer Res.* 2001, 61: 6938). La angiogénesis es un proceso importante durante el crecimiento tumoral ya que asegura el suministro de nutrientes al tumor. Por tanto, la inhibición de la angiogénesis es un punto inicial importante del cáncer y el tratamiento tumoral, mediante la cual el tumor se verá privado de alimento (Folkman, *Nature Reviews Drug Discovery* 2007, 6: 273-286).

40 Las pirido[4,3-d]pirimidinas son bien conocidas en la técnica previa, así como la modulación de los niveles de ácido lisofosfatídico (LPA) en el tratamiento del cáncer.

Las 2-bencilamino-5-(piperidin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidinas con diversos grados de sustitución en el resto bencilo y en la piperidina son conocidas en la técnica previa como compuestos disponibles en el mercado a partir de proveedores de bibliotecas. Los compuestos disponibles tienen un sustituyente 3 o 4-carboxil-piperidin-1-ilo en la posición 5 del núcleo pirido[4,3-d]pirimidina.

45 En el documento US 2004204386 se describen pirimidinas 2,4-diamino-sustituidas para su uso frente a enfermedades proliferativas mediante la modulación de los niveles de ácidos lisofosfatídicos (LPA).

D. W. Fry y col. describen en *Biochemical Pharmacology* 1997, 54, 877-887 pirido[4,3-d]pirimidinas 4,7-diamino-sustituidas y 4,6-diamino-sustituidas como inhibidores de la tirosina quinasa frente a enfermedades proliferativas.

Los estudios de mutagénesis sugieren una función esencial del dominio fosfodiesterasa (PDE) de la ATX para la generación de LPA. Puesto que este dominio PDE en particular comparte una pequeña homología con otras PDE conocidas, se considera que puede ser susceptible a nuevas entidades químicas.

5 No se prevén efectos adversos graves para la inhibición de ATX ya que el LPA implicado en la curación de heridas en este contexto se produce por cualquier otra vía.

Puesto que la ATX es una diana relativamente novedosa, la cantidad de datos preclínicos sobre la producción de proteínas, en ensayos *in vitro* e *in vivo*, es bastante limitada. No se han descrito modelos celulares dependientes de diana, aunque el LPA en sí es un excelente biomarcador para seguir la inhibición de la ATX *in vitro* e *in vivo*. No hay disponible información estructural ni compuestos de referencia.

10 Los compuestos capaces de inhibir la ATX se describen en Peng y col. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17: 1634-1640). En este artículo se describen compuestos que representan análogos lipídicos que, estructuralmente, no comparten similitudes con los compuestos de la presente invención.

Otros documentos previos en la técnica son los siguientes:

15 El documento WO 2003/097615 está dirigido al tratamiento de enfermedades fibroproliferativas, como la neuropatía diabética, que supone la identificación de una molécula pequeña no peptídica que se une selectivamente a un receptor quinasa del factor de crecimiento transformante beta y la administración de la molécula a personas. En la solicitud de patente no se describen piridopirimidinas ni se hace mención de la inhibición de la autotaxina.

20 El documento US 2003/0139431 se refiere al uso de derivados quinazolina y quinolina-guanidina para el tratamiento de la incontinencia urinaria, dolor, trastornos de la memoria, enfermedades endocrinas, comportamiento psicótico, diabetes, hipertensión y trastornos gastrointestinales. En la solicitud de patente no se describen piridopirimidinas ni se hace mención de la inhibición de la autotaxina.

25 El documento WO 2005/003100 aborda el uso de derivados de quinazolina para el tratamiento de las enfermedades mediadas por el inhibidor de la tubulina, como el cáncer, enfermedades autoinmunes, síndrome linfoproliferativo autoinmune, inflamación e infecciones víricas. En la solicitud de patente no se describen piridopirimidinas ni se hace mención de la inhibición de la autotaxina.

30 En el documento WO 2006/062972 se describen compuestos heterocíclicos que funcionan como inhibidores selectivos de enzimas serina proteasas de la cascada de coagulación y pueden usarse para el tratamiento de los trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable y síndrome coronario agudo. En la solicitud de patente no se describen piridopirimidinas ni se hace mención de la inhibición de la autotaxina.

35 El documento WO 2006/072828 va dirigido a compuestos quinolina heteroaromáticos que sirven como inhibidores de PDE, en especial, inhibidores de PDE10. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, como trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos del movimiento, trastornos del estado de ánimo y trastornos neurodegenerativos. En la solicitud de patente no se describen piridopirimidinas ni se hace mención de la inhibición de la autotaxina.

En el documento WO 2006/074147 se describe la 4-ariloamino-quinazolina como activador de la cascada de la caspasa 3 que pueden usarse para el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes, síndrome linfoproliferativo autoinmune, hiperplasia de células sinoviales, inflamación e infecciones víricas. En la solicitud de patente no se describen piridopirimidinas ni se hace mención de la inhibición de la autotaxina.

40 El documento WO 2006/108107 trata de derivados de diarilamina que son moduladores del receptor nuclear de hormonas esteroideas y pueden usarse para el tratamiento de la hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, aterosclerosis y obesidad. En la solicitud de patente no se describen piridopirimidinas ni se hace mención de la inhibición de la autotaxina.

45 El documento WO 2007/030582 se refiere a compuestos alquilamina como inhibidores de la función del canal de potasio 1 que son útiles para el tratamiento de la arritmia, de la fibrilación auricular, el aleteo auricular, las arritmias supraventriculares, los trastornos digestivos, la esofagitis y el asma. En la solicitud de patente no se describen piridopirimidinas ni se hace mención de la inhibición de la autotaxina.

50 En el documento WO 2007/076034 se describen compuestos areno bicíclicos fusionados que funcionan como inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis C y pueden usarse para el tratamiento de la hepatitis C o de otras infecciones víricas. En la solicitud de patente no se describen piridopirimidinas ni se hace mención de la inhibición de la autotaxina.

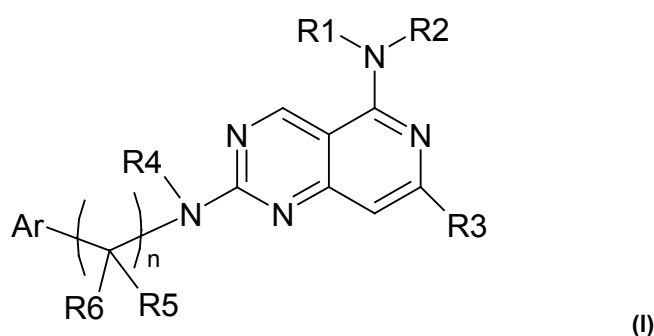
En el documento WO 2007/110868 se describen nuevos compuestos heterocíclicos que muestran una actividad antagonista de los receptores de dopamina, preferiblemente del receptor D4, y/o una actividad inhibidora de PDE5. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de la disminución de la libido, trastornos del orgasmo y disfunción eréctil. En la solicitud de patente no se describen piridopirimidinas ni se hace mención de la inhibición de la autotaxina.

La cita de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica previa relevante a esta solicitud.

### Descripción de la invención

La presente invención tiene el objeto de proporcionar nuevos inhibidores de la autotaxina.

El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando derivados de piridopirimidina según la fórmula (I)



donde:

Ar es independientemente arilo o heteroarilo, que puede opcionalmente estar sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes;

R1, R2 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

(i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHX1, -NX2X3, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -SH, -O-SO<sub>3</sub>H, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -CHO, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -C(O)-X4, -C(O)O-X5, -C(O)NH-X6, -C(O)NX7X8, -O-X9, -O(-X10-O)<sub>a</sub>-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-X11-O)<sub>b</sub>-X12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-X13, -OC(O)-O-X14, -OC(O)-NHX15, -O-C(O)-NX16X17, -OP(O)(OX18)(OX19), -OSi(X20)(X21)(X22), -OS(O<sub>2</sub>)-X23, -NHC(O)-NH<sub>2</sub>, -NHC(O)-X24, -NX25C(O)-X26, -NH-C(O)-O-X27, -NH-C(O)-NH-X28, -NH-C(O)-NX29X30, -NX31-C(O)-O-X32, -NX33-C(O)-NH-X34, -NX35-C(O)-NX36X37, -NHS(O<sub>2</sub>)-X38, -NX39S(O<sub>2</sub>)-X40, -S-X41, -S(O)-X42, -S(O<sub>2</sub>)-X43, -S(O<sub>2</sub>)NH-X44, -S(O<sub>2</sub>)NX45X46, -S(O<sub>2</sub>)O-X47, -P(O)(OX48)(OX49), -Si(X50)(X51)(X52), -C(NH)-NH<sub>2</sub>, -C(NX53)-NH<sub>2</sub>, -C(NH)-NHX54, -C(NH)-NX55X56, -C(NX57)-NHX58, -C(NX59)-NX60X61, -NH-C(O)-NH-O-X62, -NH-C(O)-NX63-O-X64, -NX65-C(O)-NX66-O-X67, -N(-C(O)-NH-O-X68)<sub>2</sub>, -N(-C(O)-NX69-O-X70)<sub>2</sub>, -N(-C(O)-NH-O-X71)(-C(O)-NX72-O-X73), -C(S)-X74, -C(S)-O-X75, -C(S)-NH-X76, -C(S)-NX77X78, -C(O)-NH-O-X79, -C(O)-NX80-O-X81, -C(S)-NH-O-X82, -C(S)-NX83-O-X84, -C(O)-NH-NH-X85, -C(O)-NH-NX86X87, -C(O)-NX88-NX89X90, -C(S)-NH-NH-X91, -C(S)-NH-NX92X93, -C(S)-NX94-NX95X96, -C(O)-C(O)-O-X97, -C(O)-C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)-NHX98, -C(O)-C(O)-NX99X100, -C(S)-C(O)-O-X101, -C(O)-C(S)-O-X102, -C(S)-C(S)-O-X103, -C(S)-C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(S)-C(O)-NHX104, -C(S)-C(O)-NX105X106, -C(S)-C(S)-NH<sub>2</sub>, -C(S)-C(S)-NHX107, -C(S)-C(S)-NX108X109, -C(O)-C(S)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-C(S)-NHX110 y -C(O)-C(S)-NX111X112»;

donde X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X10, X11, X12, X13, X14, X15, X16, X17, X18, X19, X20, X21, X22, X23, X24, X25, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, X40, X41, X42, X43, X44, X45, X46, X47, X48, X49, X50, X51, X52, X53, X54, X55, X56, X57, X58, X59, X60, X61, X62, X63, X64, X65, X66, X67, X68, X69, X70, X71, X72, X73, X74, X75, X76, X77, X78, X79, X80, X81, X82, X83, X84, X85, X86, X87, X88, X89, X90, X91, X92, X93, X94, X95, X96, X97, X98, X99, X100, X101, X102, X103, X104, X105, X106, X107, X108, X109, X110, X111 y X112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y donde alternativamente X7, X8 y/o X16, X17 y/o X29, X30 y/o X36, X37 y/o X45, X46 y/o X55, X56 y/o X60, X61 y/o X77, X78 y/o X86, X87 y/o X89, X90 y/o X92, X93 y/o X95, X96

y/o X99, X100 y/o X105, X106 y/o X108, X109 y/o X111 y X112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes;

5 o R1, R2 pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formar un «heterociclilo», que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes;

a condición de que si R1, R2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un «heterociclilo», que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes, el «heterociclilo» no se selecciona a partir del grupo compuesto por: «(4-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico, (3-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico, (4-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico y (3-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico»;

R3 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

15 (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHX113, -NX114X115, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -SH, -CHO, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -C(O)NH-X116, -C(O)NX117X118, -C(O)O-X119, -X120-OH, -X121-NHX122 y -X123-NX124X125»;

donde X113, X114, X115, X116, X117, X118, X119, X120, X121, X122, X123, X124 y X125 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes;

R4 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

25 (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -X126-NHX127 y -X128-NX129X130»;

donde X126, X127, X128, X129 y X130 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes;

R5, R6 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

(i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes;

Z se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

(i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHX131, -NX132X133, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -SH, -O-SO<sub>3</sub>H, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -CHO, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -C(O)-X134, -C(O)O-X135, -C(O)NH-X136, -C(O)NX137X138, -O-X139, -O(-X140-O)<sub>a</sub>-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-X141-O)<sub>b</sub>-X142 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-X143, -OC(O)-O-X144, -OC(O)-NHX145, -O-C(O)-NX146X147, -OP(O)(OX148)(OX149), -OSi(X150)(X151)(X152), -OS(O<sub>2</sub>)-X153, -NHC(O)-NH<sub>2</sub>, -NHC(O)-X154, -NX155C(O)-X156, -NH-C(O)-O-X157, -NH-C(O)-NH-X158, -NH-C(O)-NX159X160, -NX161-C(O)-O-X162, -NX163-C(O)-NH-X164, -NX165-C(O)-NX166X167, -NHS(O<sub>2</sub>)-X168, -NX169S(O<sub>2</sub>)-X170, -S-X171, -S(O)-X172, -S(O<sub>2</sub>)-X173, -S(O<sub>2</sub>)NH-X174, -S(O<sub>2</sub>)NX175X176, -S(O<sub>2</sub>)O-X177, -P(O)(OX178)(OX179), -Si(X180)(X181)(X182), -C(NH)-NH<sub>2</sub>, -C(NX183)-NH<sub>2</sub>, -C(NH)-NHX184, -C(NH)-NX185X186, -C(NX187)-NHX188, -C(NX189)-NX190X191,

-NH-C(O)-NH-O-X192, -NH-C(O)-NX193-O-X194, -NX195-C(O)-NX196-O-X197,  
 -N(-C(O)-NH-O-X198)<sub>2</sub>, -N(-C(O)-NX199-O-X200)<sub>2</sub>, -N(-C(O)-NH-O-X201)(-C(O)-NX202-O-X203),  
 -C(S)-X204, -C(S)-O-X205, -C(S)-NH-X206, -C(S)-NX207X208, -C(O)-NH-O-X209,  
 -C(O)-NX210-O-X211, -C(S)-NH-O-X212, -C(S)-NX213-O-X214, -C(O)-NH-NH-X215,  
 -C(O)-NH-NX216X217, -C(O)-NX218-NX219X220, -C(S)-NH-NH-X221, -C(S)-NH-NX222X223,  
 -C(S)-NX224-NX225X226, -C(O)-C(O)-O-X227, -C(O)-C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)-NHX228,  
 -C(O)-C(O)-NX229X230, -C(S)-C(O)-O-X231, -C(O)-C(S)-O-X232, -C(S)-C(S)-O-X233,  
 -C(S)-C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(S)-C(O)-NHX234, -C(S)-C(O)-NX235X236, -C(S)-C(S)-NH<sub>2</sub>, -C(S)-C(S)-NHX237,  
 -C(S)-C(S)-NX238X239, -C(O)-C(S)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-C(S)-NHX240 y -C(O)-C(S)-NX241X242»;

10 donde X131, X132, X133, X134, X135, X136, X137, X138, X139, X140, X141, X142, X143, X144, X145, X146,  
 X147, X148, X149, X150, X151, X152, X153, X154, X155, X156, X157, X158, X159, X160, X161, X162, X163,  
 X164, X165, X166, X167, X168, X169, X170, X171, X172, X173, X174, X175, X176, X177, X178, X179, X180,  
 X181, X182, X183, X184, X185, X186, X187, X188, X189, X190, X191, X192, X193, X194, X195, X196, X197,  
 X198, X199, X200, X201, X202, X203, X204, X205, X206, X207, X208, X209, X210, X211, X212, X213, X214,  
 X215, X216, X217, X218, X219, X220, X221, X222, X223, X224, X225, X226, X227, X228, X229, X230, X231,  
 X232, X233, X234, X235, X236, X237, X238, X239, X240, X241 y X242 se seleccionan independientemente  
 entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo,  
 heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y, alternativamente, donde X137, X138 y/o  
 X146, X147 y/o X159, X160 y/o X166, X167 y/o X175, X176 y/o X185, X186 y/o X190, X191 y/o X207, X208 y/o  
 X216, X217 y/o X219, X220 y/o X222, X223 y/o X225, X226 y/o X229, X230 y/o X235, X236 y/o X238, X239 y/o  
 X241 y X242 respectivamente pueden también juntos formar un «heterociclilo»;

n es 0, 1 o 2;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

25 En una realización preferida se proporcionan derivados de piridopirimidina según la fórmula (I), donde:

R1, R2 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

(i) «hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo»,

30 donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «-F, -Cl, -CN, -O-X243, -C(O)-X244 y -C(O)O-X245»,

donde X243, X244 y X245 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

35 o donde R1, R2 pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formar un «heterociclilo», que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «-COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, alquil-COOH, alquil-NX246X247, aril-halógeno, heterociclilalquil-X248, -C(O)-X249, -C(O)-alquil-NH<sub>2</sub>, -C(O)-alquil-CN, -C(O)-alquil-C(O)-X250, -C(O)-alquil-C(O)-NX251X252, -C(O)-alquil-O-alquil-O-X253, -C(O)-alquil-O-C(O)-X254, -C(O)-alquil-C(O)O-X255, -C(O)-alquil-NX256X257, -C(O)-heteroarilalquilo, -C(O)-heteroarilalquil-X258, -C(O)-heterociclil-X259, -C(O)-heterociclil-X260-OH, -C(O)-heterociclilalquil(-NH<sub>2</sub>)(=O), -C(O)O-X261, -C(O)O-alquil-O-X262, -C(O)O-heterociclilalquil-X263, -C(O)NX264X265, -C(O)NH-X266, -C(O)NH-alquil-OH, -C(O)NH-alquil-O-X267, -C(O)NH-alquil-C(O)O-X268, -C(O)NH-alquil-NX269X270, -C(O)NH-arilalquil(-halógeno)(-halógeno), -C(O)NH-heteroaril-X271, -C(O)N(X272-O-X273)(X274-O-X275), -S(O<sub>2</sub>)-X276, -S(O<sub>2</sub>)-alquil-S(O<sub>2</sub>)-X277 y -S(O<sub>2</sub>)-heteroaril-halógeno»;

45 donde X246, X247, X248, X249, X250, X251, X252, X253, X254, X255, X256, X257, X258, X259, X260, X261, X262, X263, X264, X265, X266, X267, X268, X269, X270, X271, X272, X273, X274, X275, X276 y X277 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y donde alternativamente X246, X247 y/o X251, X252 y/o X256, X257 y/o X264, X265 y/o X269 y X270 juntos respectivamente también pueden formar un «heterociclilo»;

50 a condición de que si R1, R2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un «heterociclilo», que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes, el «heterociclo» no se selecciona a partir del grupo compuesto por: «(4-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico, (3-

carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico, (4-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico, (3-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico»;

5 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

En una realización preferida adicional se proporcionan derivados de piridopirimidina según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

R1, R2 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

10 (i) «hidrógeno, propilo, isobutilo, fenilo, bencilo, benzo[1,3]dioxolilo, piridinilmetilo, piperidiniletilo, piperidinilpropilo, pirrolidinilpropilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo»,

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «-F, -Cl, -CN, metilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, metilcarboxiato -ilo (éster metílico del ácido carboxílico) e isopropoxi»;

15 o donde R1, R2 pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formar un «heterociclilo» seleccionado a partir del grupo compuesto por: «pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo», que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por:  
 20 «hidrógeno, -COOH, fluorofenilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, metil-piperidinil-metilo, N,N-dimetil-oxo-butiramida, amino-butanona-ilo, carboximetilo, piridinil-etil-amino-ilo, piridinil-propil-amino-ilo, metil-carbonilo, ciano-metil-carbonilo, butanonil-carbonilo, metoxi-etoxi-metil-carbonilo, dimetil-amino-metil-carbonilo, dietil-amino-etil-carbonilo, furanil-carbonilo, morfolinil-carbonilo, piridinil-metil-carbonilo, piridinil-etil-carbonilo, metil-pirazolil-etil-carbonilo, imidazolil-etil-carbonilo, pirrolidinil-carbonilo, metil-piperazinil-carbonilo, etil-piperazinil-carbonilo, propil-piperazinil-carbonilo, piredinil-piperazinil-carbonilo, amino-pirrolidona-metil-carbonilo, benzoimidazolil-etil-carbonilo, hidroxil-etil-piperazinil-carbonilo, pirrolidinil-metil-pirrolidinil-carbonilo, piridinil-acetamidoilo, ácido metil-carboxílico amidilo, metilamidilo del ácido carboxílico, dimetilamidilo del ácido carboxílico, dietilamidilo del ácido carboxílico, hidroxil-etilamidilo del ácido carboxílico, propilamidilo del ácido carboxílico, isopropilamidilo del ácido carboxílico, ciclopropilamidilo del ácido carboxílico, alilamidilo del ácido carboxílico, (furanilmetil)-amidilo del ácido carboxílico, piridinil-amidilo del ácido carboxílico, (piridinilmetil)-amidilo del ácido carboxílico, (dimetilaminoetil)-amidilo del ácido carboxílico, (dietilaminoetil)-amidilo del ácido carboxílico, (dietilaminopropil)-amidilo del ácido carboxílico, (metoxi-etil)-amidilo del ácido carboxílico, (metoxi-propil)-amidilo del ácido carboxílico, (etoxi-propil)-amidilo del ácido carboxílico, (metil-isoxazolil)-amidilo del ácido carboxílico, bis(metoxi-etil)-amidilo del ácido carboxílico, (cloro)(fluoro)-bencilamidilo del ácido carboxílico, éster etílico del ácido carboxílico, metoxi-propil-éster del ácido carboxílico, etoxi-propil-éster del ácido carboxílico, piridinilmetil-éster del ácido carboxílico, metil-piperidinil-metil-éster del ácido carboxílico, éster etílico del ácido oxo-acético, éster etílico del ácido oxo-propiónico, éster metílico del ácido oxo-propiónico, éster metílico del ácido oxo-pentanoico, éster etílico del ácido carbonil-amino-propiónico, metil-sulfonilo, metil-sulfonil-metil-sulfonilo, trifenil-sulfonilo y bromo-piridinil-sulfonilo»;

40 a condición de que si R1, R2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un «heterociclilo», que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes, el «heterociclilo» no se selecciona a partir del grupo compuesto por: «(4-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico, (3-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico, (4-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico y (3-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico»;

45 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Aún en una realización preferida adicional se proporcionan derivados de piridopirimidina según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

R3 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

50 (i) «hidrógeno, alquilo, metilo, -CF<sub>3</sub>, -CHO, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH-X278, -C(O)NX279X280, -C(O)O-X281, -X282-OH, -CH<sub>2</sub>-OH, -X283-NHX284, -CH<sub>2</sub>-NHX285, -X286-NX287X288 y -CH<sub>2</sub>-NX289X290»;

donde X278, X279, X280, X281, X282, X283, X284, X285, X286, X287, X288, X289 y X290 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

5 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

En otra realización preferida se proporcionan derivados de piridopirimidina según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

R4 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

(i) «hidrógeno, alquilo, metilo, -X291-NHX292 y -X293-NX294X295»;

10 donde X291, X292, X293, X294 y X295 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

15 Aún en otra realización preferida se proporcionan derivados de piridopirimidina según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

R5, R6 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

(i) «hidrógeno, alquilo y metilo»;

20 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Aún en otra realización preferida se proporcionan derivados de piridopirimidina según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

n es 1;

25 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Aún en otra realización preferida se proporcionan derivados de piridopirimidina según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

Ar se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

(i) «fenilo y piridinilo»;

30 donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «halógeno, -F, -Cl, alquilo, metilo -O-X296 y metoxi»,

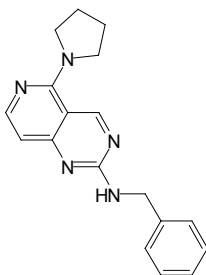
donde X296 se selecciona a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

35 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

En una realización preferida adicional se proporcionan derivados de piridopirimidina según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores que se seleccionan a partir del grupo compuesto por:

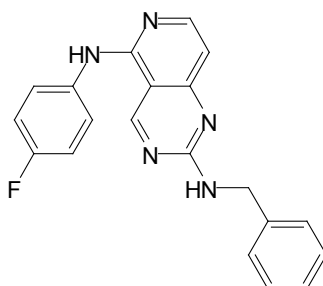


**Compuesto  
1**



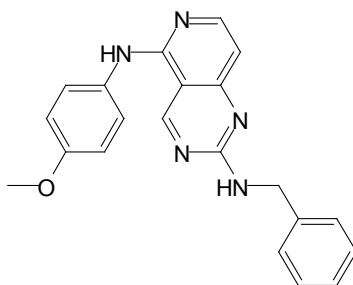
Bencil-(5-pirrolidin-1-il-  
pirido[4,3-d]pirimidin-2-  
il)-amina

**Compuesto  
2**



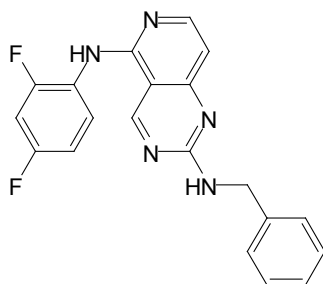
N2-Bencil-N5-(4-fluoro-  
fenil)-pirido[4,3-d]-  
pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
3**



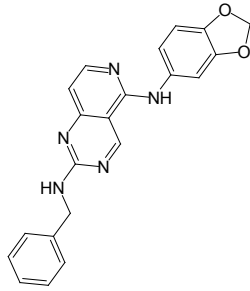
N2-Bencil-N5-(4-  
metoxi-fenil)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2,5-  
diamina

**Compuesto  
4**



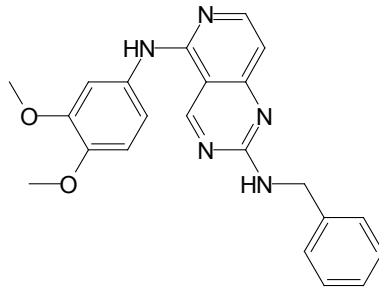
N2-Bencil-N5-(2,4-  
difluoro-fenil)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2,5-  
diamina

**Compuesto  
5**



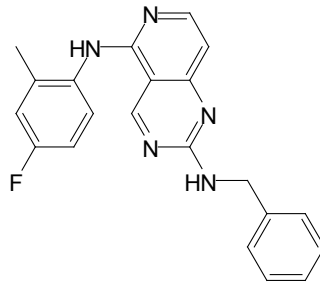
**N5-Benzo[1,3]dioxol-5-  
il-N2-bencil-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2,5-  
diamina**

**Compuesto  
6**



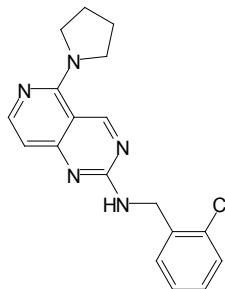
**N2-Bencil-N5-(3,4-  
dimetoxi-fenil)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2,5-  
diamina**

**Compuesto  
7**



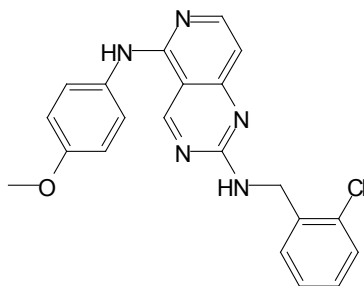
**N2-Bencil-N5-(4-fluoro-  
2-metil-fenil)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2,5-  
diamina**

**Compuesto  
8**



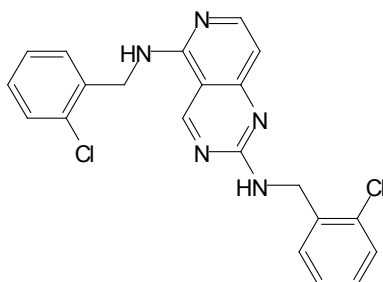
**(2-Cloro-bencil)-(5-  
pirrolidin-1-il)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2-il)-  
amina**

**Compuesto  
9**



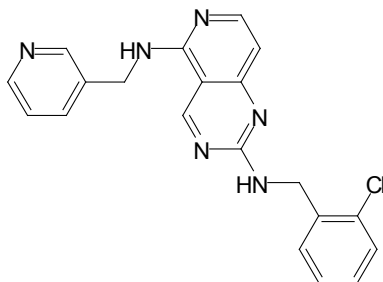
**N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido-[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
10**



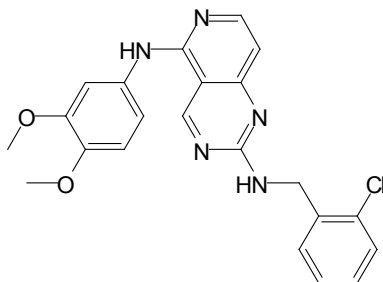
**N2,N5-Bis-(2-cloro-bencil)-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
11**



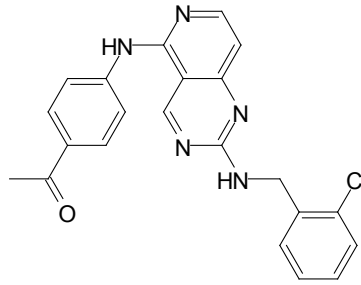
**N2-(2-Cloro-bencil)-N5-piridin-3-ilmetil-pirido-[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
12**



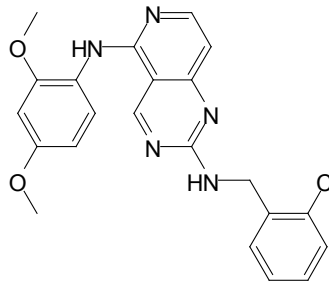
**N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
13**



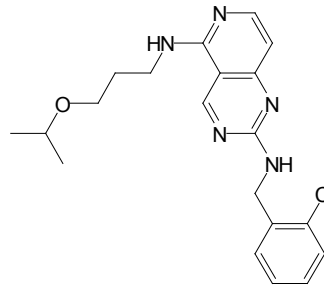
1-{4-[2-(2-Chloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-ilamino]-fenil}-etanona

**Compuesto  
14**



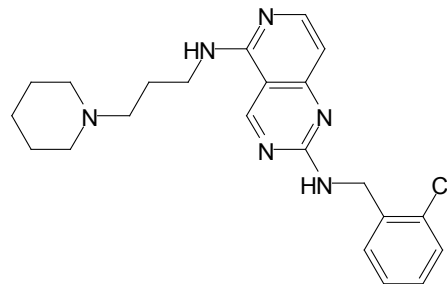
N2-(2-Chloro-bencil)-N5-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
15**



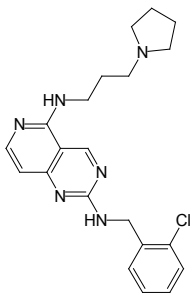
N2-(2-Chloro-bencil)-N5-(3-isopropoxi-propil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
16**



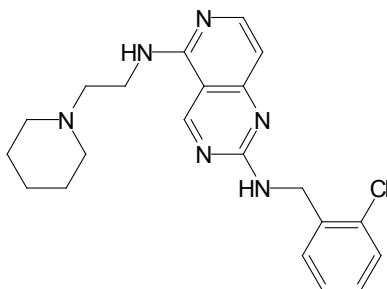
N2-(2-Chloro-bencil)-N5-(3-piperidin-1-il-propil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
17**



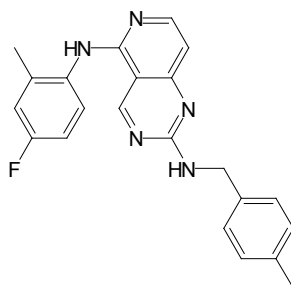
**N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
(3-pirrolidin-1-il-propil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
18**



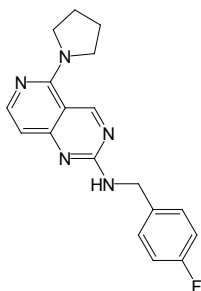
**N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
(2-piperidin-1-il-etil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
19**



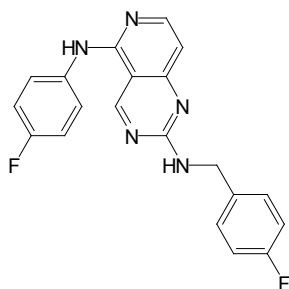
**N5-(4-Fluoro-2-metil-  
fenil)-N2-(4-metil-  
bencil)-pirido[4,3-d]-  
pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
20**



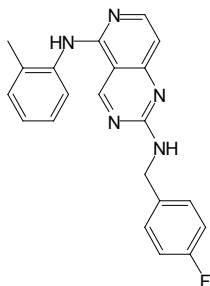
**(4-Fluoro-bencil)-(5-  
pirrolidin-1-il-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2-il)-  
amina**

**Compuesto  
21**



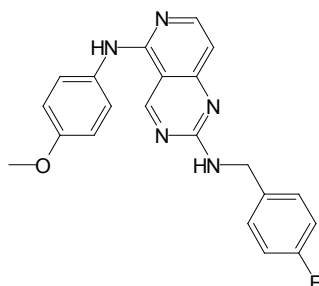
N2-(4-Fluoro-bencil)-  
N5-(4-fluoro-fenil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
22**



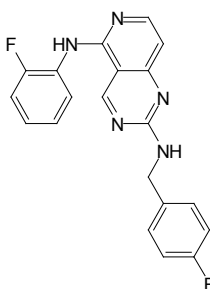
N2-(4-Fluoro-bencil)-  
N5-o-tolil-pirido[4,3-d]-  
pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
23**



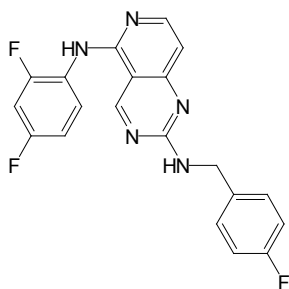
N2-(4-Fluoro-bencil)-  
N5-(4-metoxi-fenil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
24**



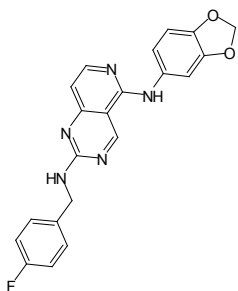
N2-(4-Fluoro-bencil)-  
N5-(2-fluoro-fenil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
25**



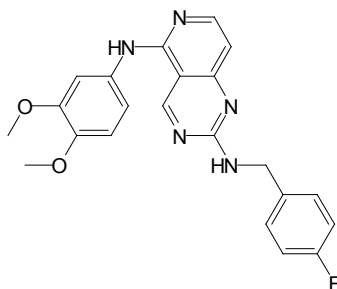
**N5-(2,4-Difluoro-fenil)-  
N2-(4-fluoro-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
26**



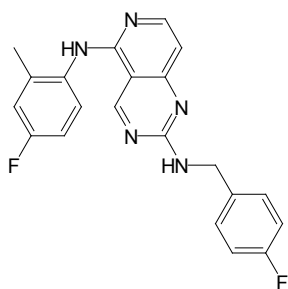
**N5-Benzo[1,3]dioxol-5-  
il-N2-(4-fluoro-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
27**



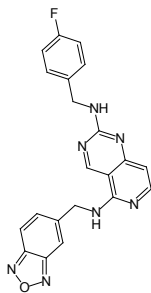
**N5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-  
N2-(4-fluoro-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
28**



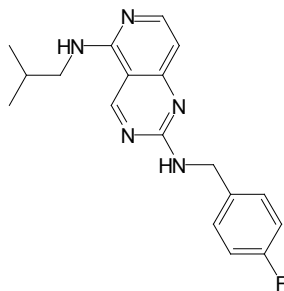
**N2-(4-Fluoro-bencil)-  
N5-(4-fluoro-2-metil-  
fenil)-pirido[4,3-d]-  
pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
29**



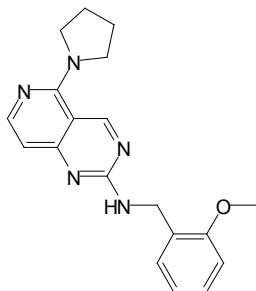
**N5-Benzo[1,2,5]-  
oxadiazol-5-ylmethyl-N2-  
(4-fluoro-bencil)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2,5-  
diamina**

**Compuesto  
30**



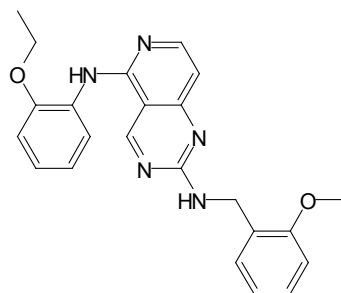
**N2-(4-Fluoro-bencil)-  
N5-isobutil-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2,5-  
diamina**

**Compuesto  
31**



**(2-Metoxi-bencil)-(5-  
pirrolidin-1-il-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2-il)-  
amina**

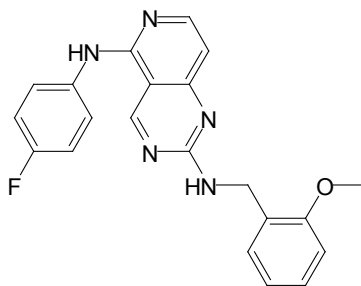
**Compuesto  
32**



**N5-(2-Etoxi-fenil)-N2-  
(2-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

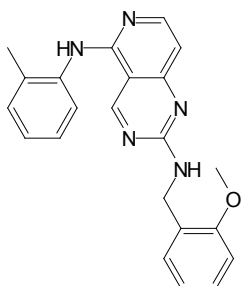


**Compuesto  
33**



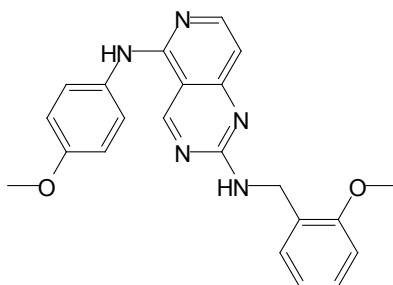
**N5-(4-Fluoro-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
34**



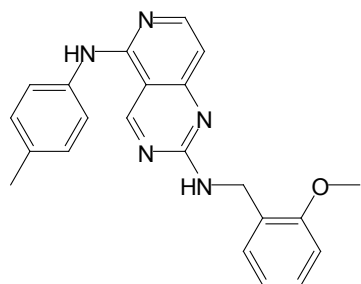
**N2-(2-Metoxi-bencil)-N5-o-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
35**



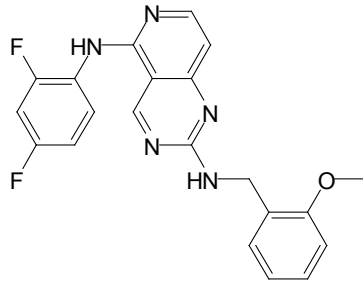
**N2-(2-Metoxi-bencil)-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
36**



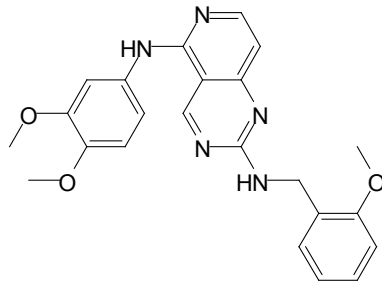
**N2-(2-Metoxi-bencil)-N5-p-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
37**



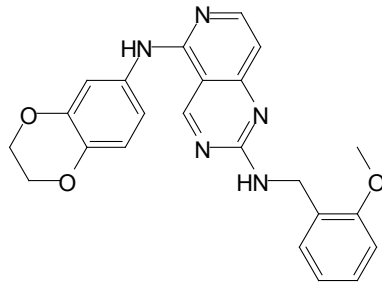
N5-(2,4-Difluoro-fenil)-  
N2-(2-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
38**



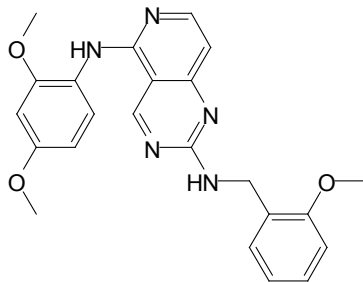
N5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-  
N2-(2-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
39**



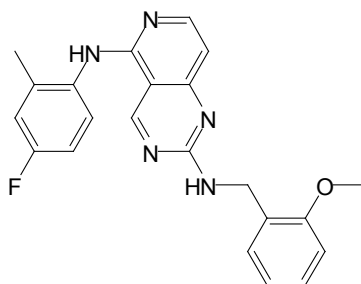
N5-(2,3-Dihidro-  
benzo[1,4]dioxin-6-il)-  
N2-(2-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
40**



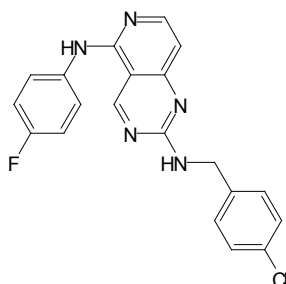
N5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-  
N2-(2-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
41**



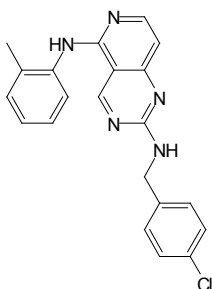
N5-(4-Fluoro-2-metil-  
fenil)-N2-(2-metoxi-  
bencil)-pirido[4,3-d]-  
pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
42**



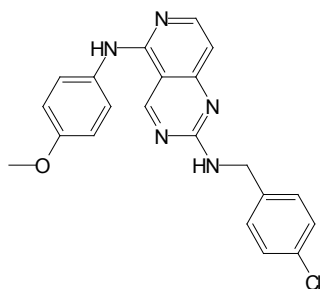
N2-(4-Cloro-bencil)-N5-  
(4-fluoro-fenil)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2,5-  
diamina

**Compuesto  
43**



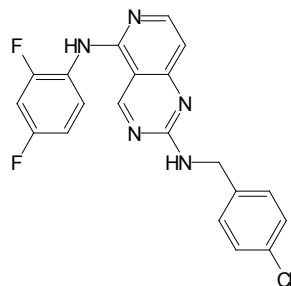
N2-(4-Cloro-bencil)-N5-  
o-tolil-pirido[4,3-d]-  
pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
44**



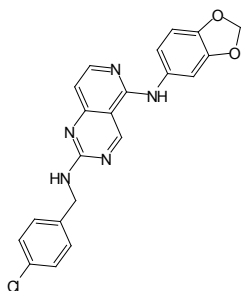
N2-(4-Cloro-bencil)-N5-  
(4-metoxi-fenil)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2,5-  
diamina

**Compuesto  
45**



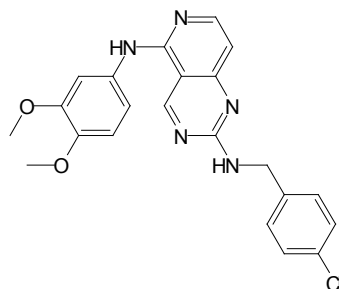
**N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(2,4-difluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
46**



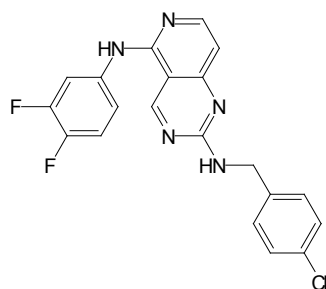
**N5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N2-(4-cloro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
47**



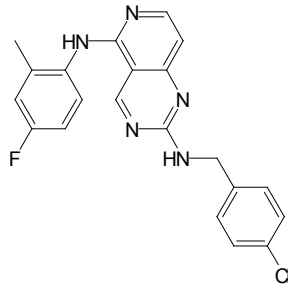
**N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
48**



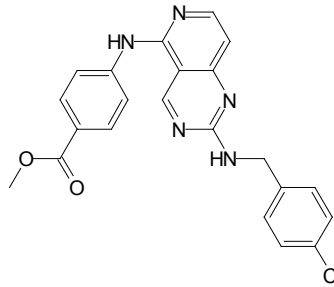
**N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(3,4-difluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
49**



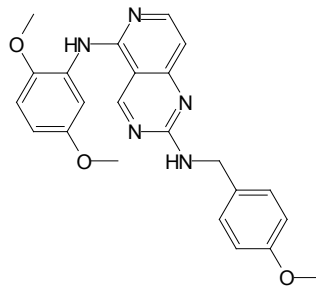
N2-(4-Cloro-bencil)-  
2,5-N5-(4-fluoro-2-  
metil-fenil)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2,5-  
diamina

**Compuesto  
50**



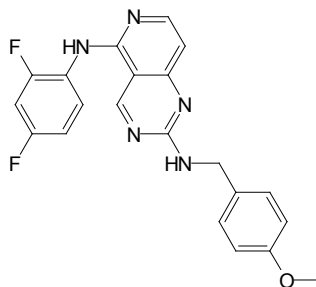
Éster metílico del ácido  
4-[2-(4-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-  
ilamino]-benzoico

**Compuesto  
51**



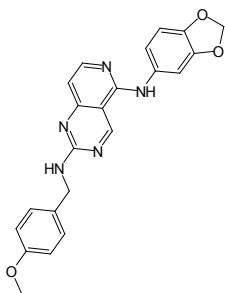
N5-(2,5-Dimetoxi-fenil)-  
N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
52**



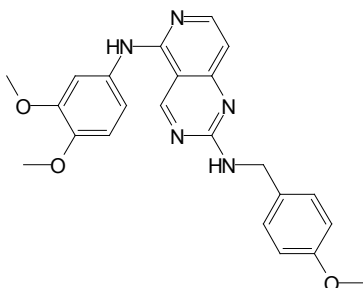
N5-(2,4-Difluoro-fenil)-  
N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
53**



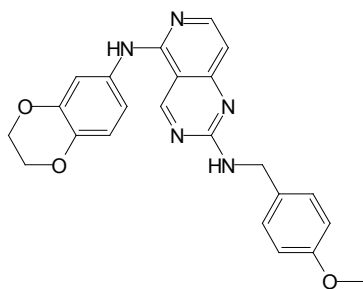
N5-Benzo[1,3]dioxol-5-  
il-N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
54**



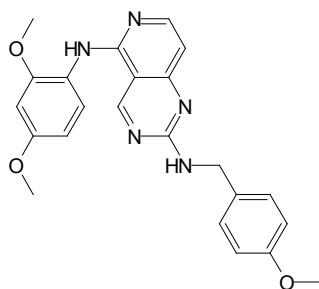
N5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-  
N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
55**



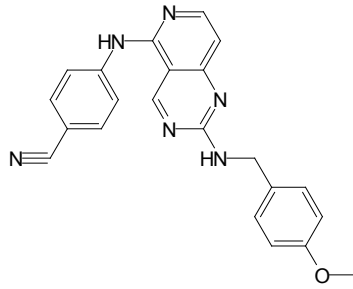
N5-(2,3-Dihidro-  
benzo[1,4]dioxin-6-il)-  
N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
56**



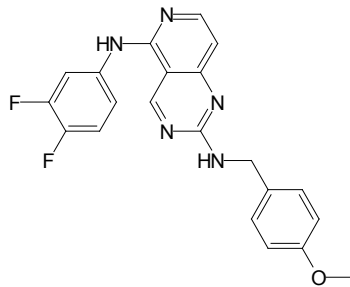
N5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-  
N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
57**



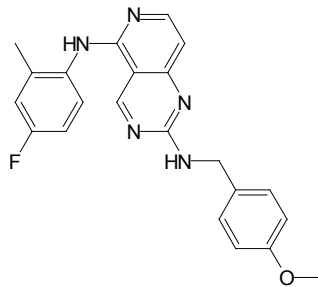
4-[2-(4-Metoxi-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-  
ilamino]-benzonitrilo

**Compuesto  
58**



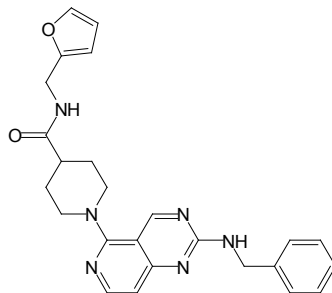
N5-(3,4-Difluoro-fenil)-  
N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
59**



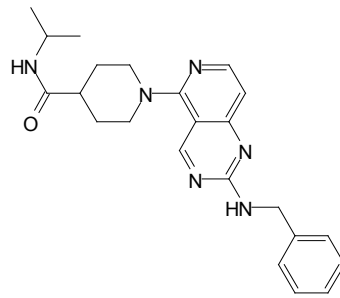
N5-(4-Fluoro-2-metil-  
fenil)-N2-(4-metoxi-  
bencil)-pirido[4,3-d]-  
pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
60**



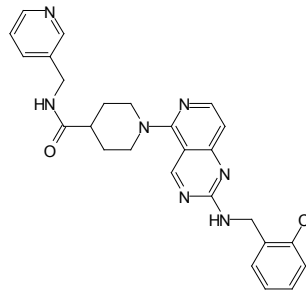
(Furan-2-ilmetil)-amida  
del ácido 1-(2-  
bencilamino-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il)-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
61**



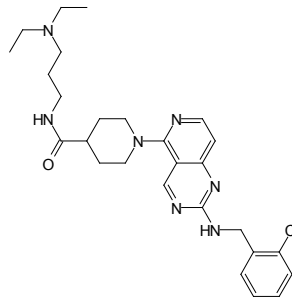
Isopropilamida del  
ácido 1-(2-bencilamino-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il)-piperidin-4-  
carboxílico

**Compuesto  
62**



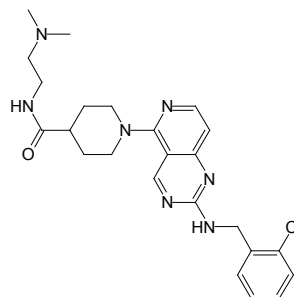
(Piridin-3-ilmetil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
63**



(3-Dietilamino-propil)-  
amida del ácido 1-[2-  
(2-cloro-bencilamino)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperidin-4-  
carboxílico

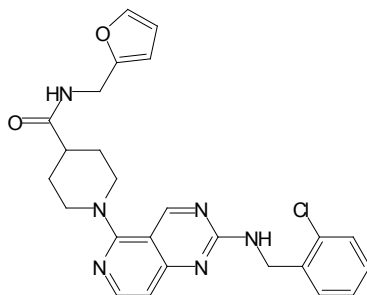
**Compuesto  
64**



(2-Dimetilamino-etil)-  
amida del ácido 1-[2-  
(2-cloro-bencilamino)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperidin-4-  
carboxílico

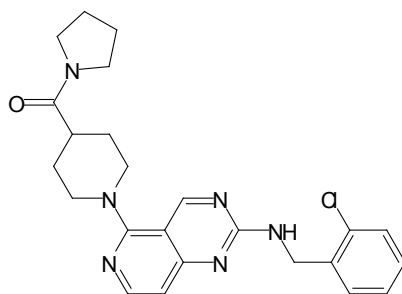


**Compuesto  
65**



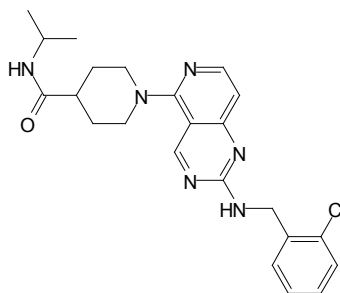
(Furan-2-ilmetil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
66**



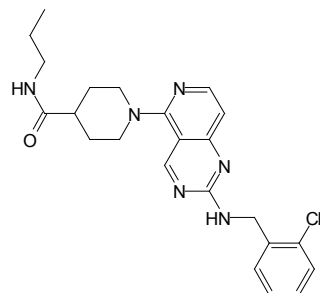
{1-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-il}-pirrolidin-  
1-il-metanona

**Compuesto  
67**



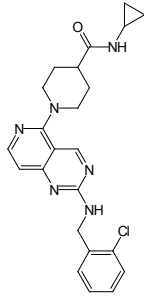
Isopropilamida del  
ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
68**



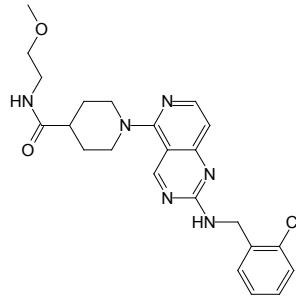
Propilamida del ácido  
1-[2-(2-cloro-bencil-  
amino)-pirido[4,3-d]-  
pirimidin-5-il]-piperidin-  
4-carboxílico

**Compuesto  
69**



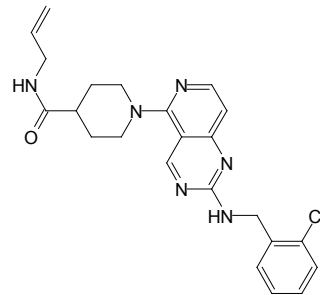
Ciclopropilamida del  
ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
70**



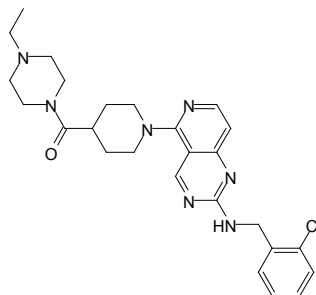
(2-Metoxi-etil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
71**



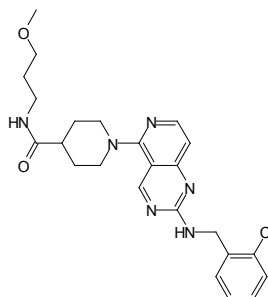
Alilamida del ácido 1-  
[2-(2-cloro-bencil-  
amino)-pirido[4,3-d]-  
pirimidin-5-il]-piperidin-  
4-carboxílico

**Compuesto  
72**



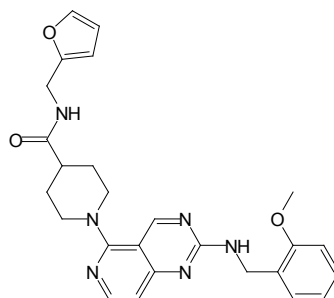
{1-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-il}-(4-etil-  
piperacin-1-il)-  
metanona

**Compuesto  
73**



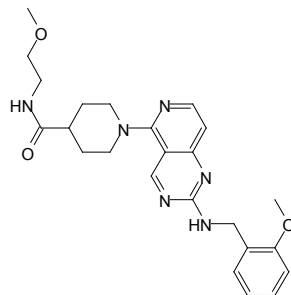
(3-Metoxi-propil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
74**



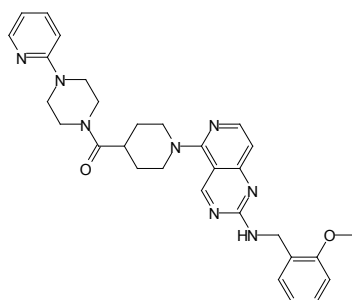
(Furan-2-ilmetil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-  
metoxi-bencilamino)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperidin-4-  
carboxílico

**Compuesto  
75**



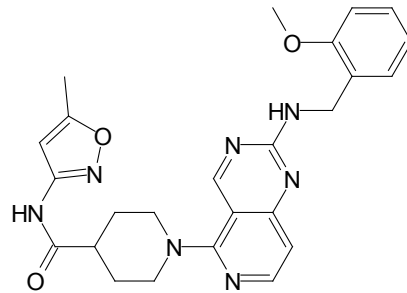
(2-Metoxi-etil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-  
metoxi-bencilamino)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperidin-4-  
carboxílico

**Compuesto  
76**



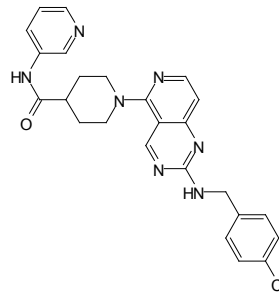
{1-[2-(2-Metoxi-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-il}-(4-piridin-  
2-il-piperacín-1-il)-  
metanona

**Compuesto  
77**



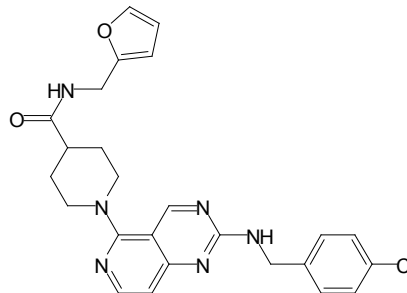
(5-Metil-isoxazol-3-il)-  
amida del ácido 1-[2-  
(2-metoxi-  
benzilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
78**



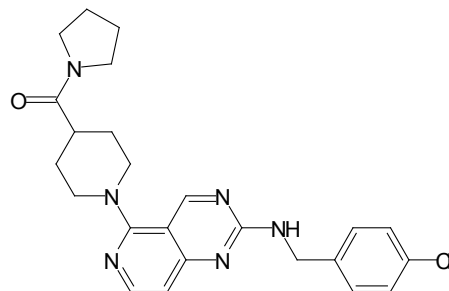
Piridin-3-ilamida del  
ácido 1-[2-(4-cloro-  
benzilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
79**



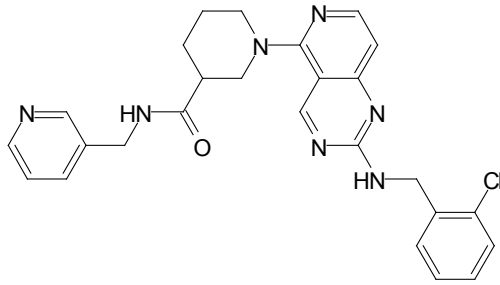
(Furan-2-ilmetil)-amida  
del ácido 1-[2-(4-cloro-  
benzilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
80**



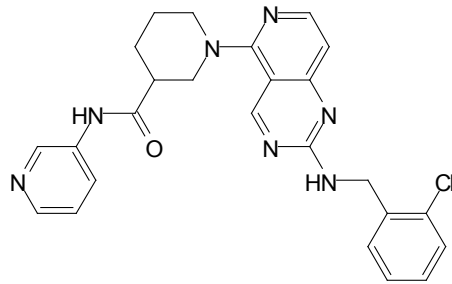
{1-[2-(4-Cloro-  
benzilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-il}-pirrolidin-  
1-il-metanona

**Compuesto  
81**



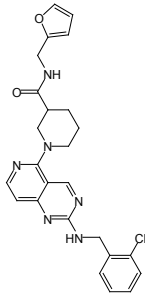
(Piridin-3-ilmetil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto  
82**



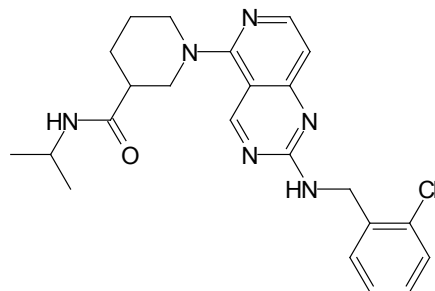
Piridin-3-ilamida del  
ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto  
83**



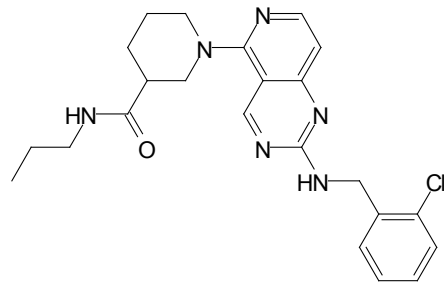
(Furan-2-ilmetil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto  
84**



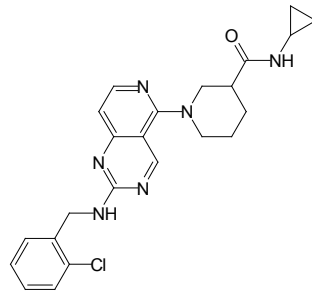
Isopropilamida del  
ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto  
85**



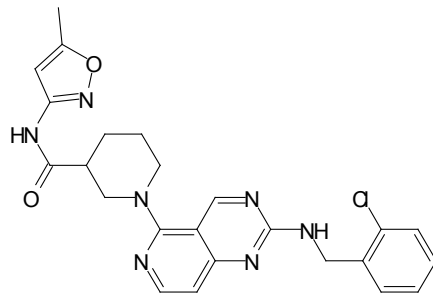
Propilamida del ácido  
1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto  
86**



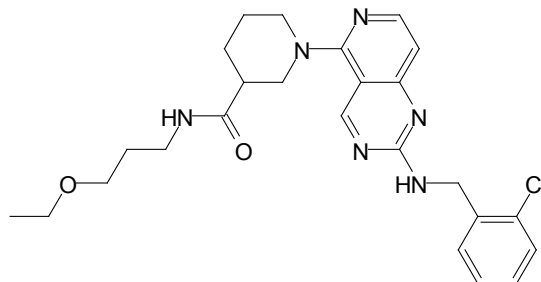
Ciclopropilamida del  
ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto  
87**



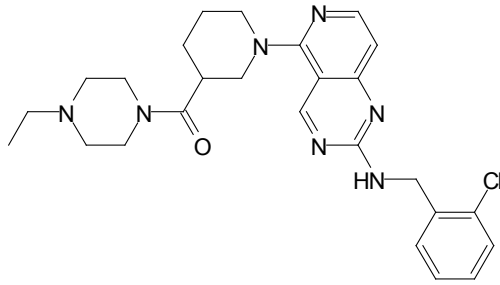
(5-Metil-isoxazol-3-il)-  
amida del ácido 1-[2-  
(2-cloro-bencilamino)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperidin-3-  
carboxílico

**Compuesto  
88**



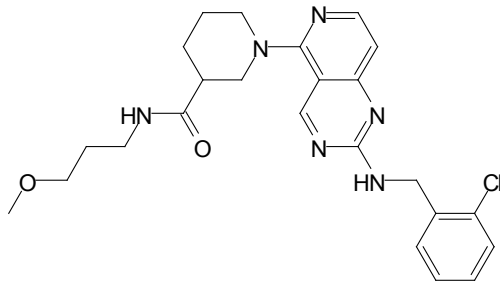
(3-Etoxi-propil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto 89**



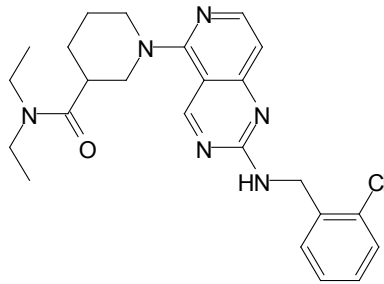
{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il)-(4-etil-piperacin-1-il)-metanona

**Compuesto 90**



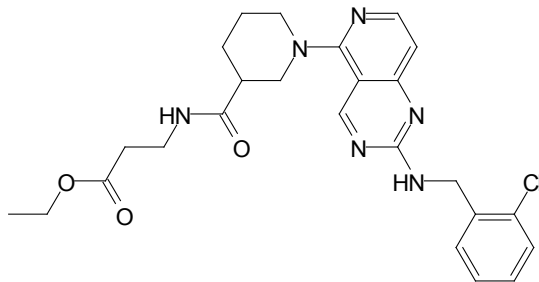
(3-Metoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico

**Compuesto 91**



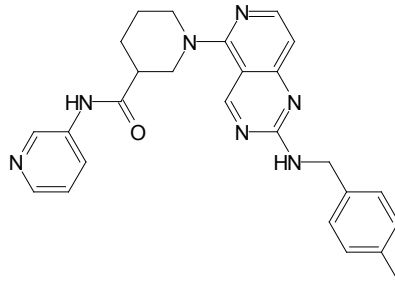
Dietilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico

**Compuesto 92**



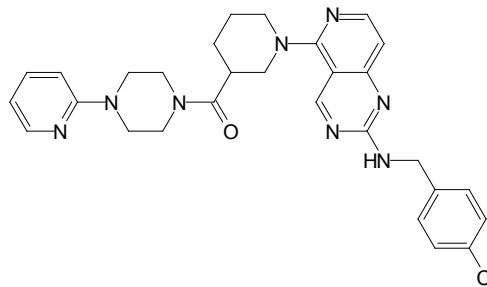
Éster etílico del ácido 3-({1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carbonil-amino)-propiónico

**Compuesto 93**



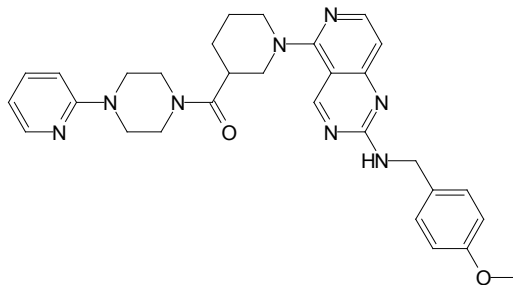
Piridin-3-ilamida del ácido 1-[2-(4-metil-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico

**Compuesto 94**



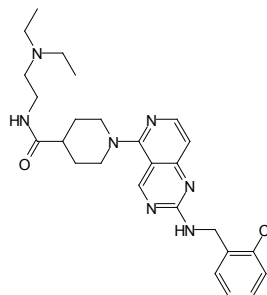
{1-[2-(4-Cloro-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-metanona

**Compuesto 95**



{1-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-metanona

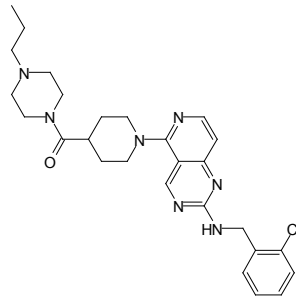
**Compuesto 96**



(2-Dietilamino-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

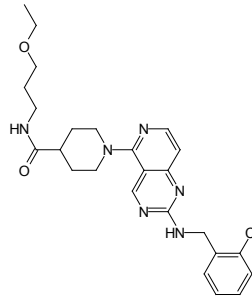


**Compuesto 97**



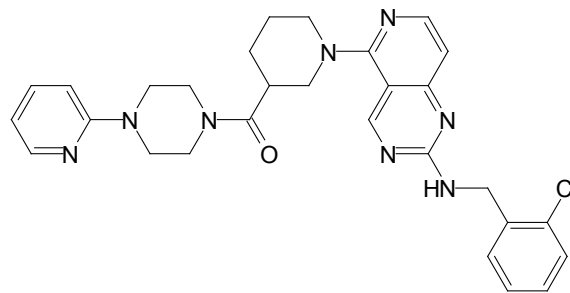
{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il)-(4-propil-piperacin-1-il)-metanona

**Compuesto 98**



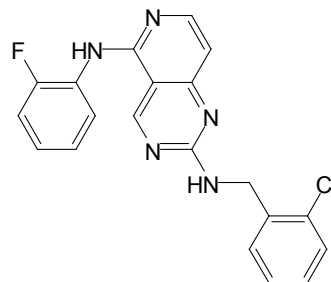
(3-Etoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto 99**



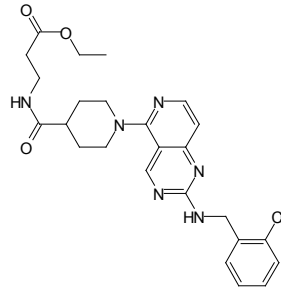
{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il)-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-metanona

**Compuesto 100**



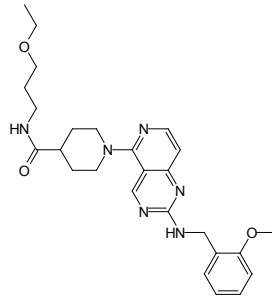
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-fluoro-fenil)-pirido-[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
101**



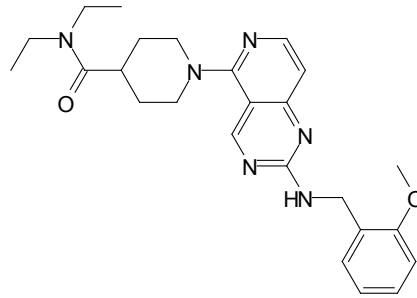
Éster etílico del ácido  
3-((1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carbonil)-  
amino)-propiónico

**Compuesto  
102**



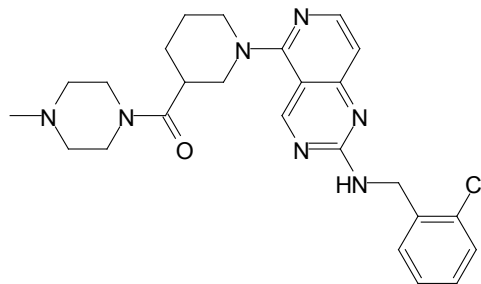
(3-Etoxi-propil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-  
metoxi-bencilamino)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperidin-4-  
carboxílico

**Compuesto  
103**



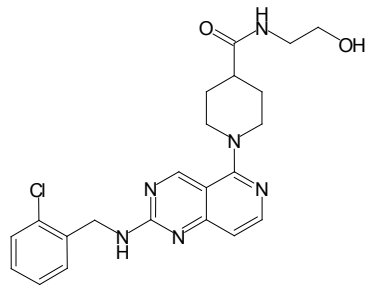
Dietilamida del ácido 1-  
[2-(2-metoxi-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
104**



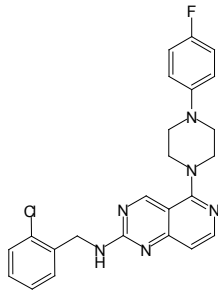
{1-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-il}-(4-metil-  
piperacin-1-il)-  
metanona

**Compuesto  
105**



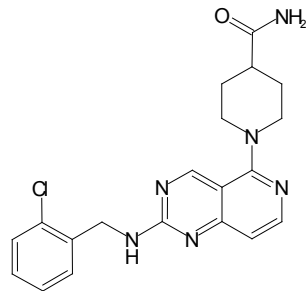
(2-Hidroxi-etil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
106**



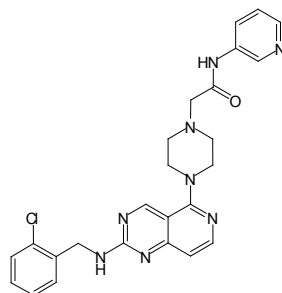
(2-Cloro-bencil)-{5-[4-  
(4-fluoro-fenil)-  
piperacín-1-il]-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-2-il)-  
amina

**Compuesto  
107**



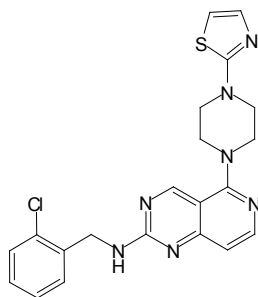
Amida del ácido 1-[2-  
(2-cloro-bencilamino)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperidin-4-  
carboxílico

**Compuesto  
108**



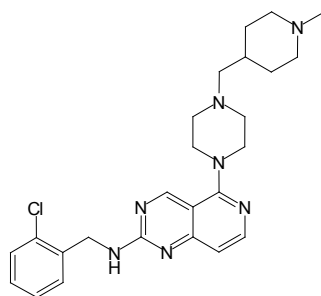
2-[4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacín-1-il]-N-piridin-  
3-il-acetamida

**Compuesto  
109**



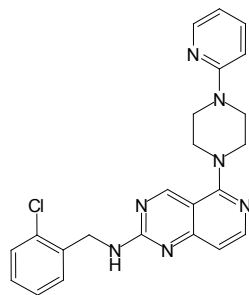
(2-Cloro-bencil)-[5-(4-tiazol-2-il-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
110**



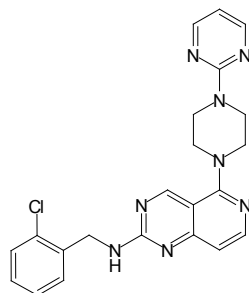
(2-Cloro-bencil)-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-piperacin-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
111**



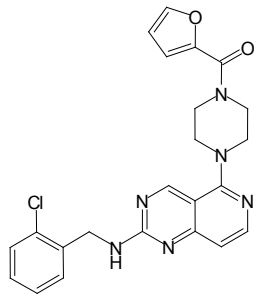
(2-Cloro-bencil)-[5-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
112**



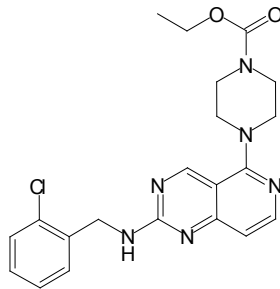
(2-Cloro-bencil)-[5-(4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
113**



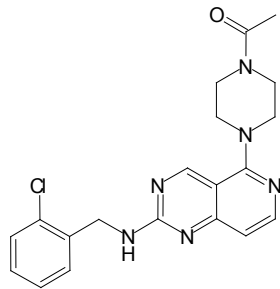
{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il]-furan-2-  
il-metanona

**Compuesto  
114**



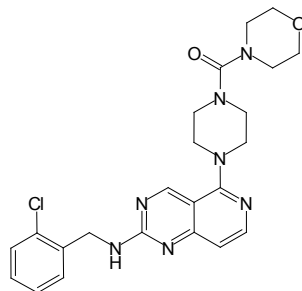
Éster etílico del ácido  
4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-carboxílico

**Compuesto  
115**



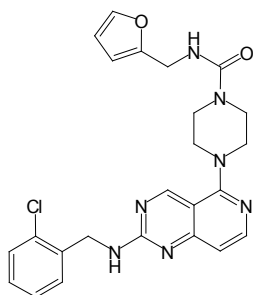
1-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il]-etanova

**Compuesto  
116**



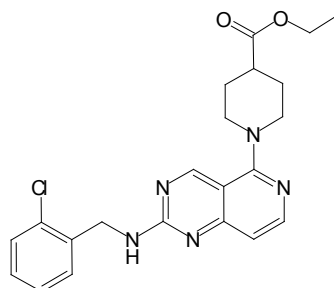
{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il]-morfolin-  
4-il-metanona

**Compuesto  
117**



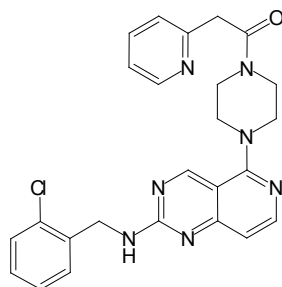
(Furan-2-ilmetil)-amida  
del ácido 4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacina-1-carboxílico

**Compuesto  
118**



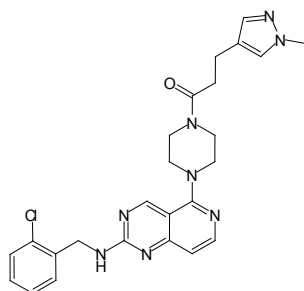
Éster etílico del ácido  
1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidina-4-carboxílico

**Compuesto  
119**



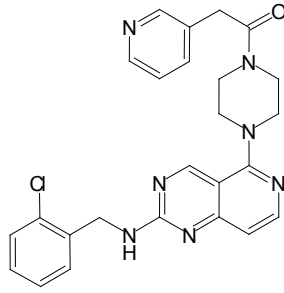
1-[4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacina-1-il]-2-piridin-  
2-il-etanona

**Compuesto  
120**



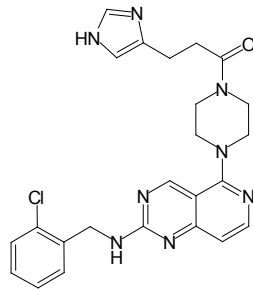
1-[4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacina-1-il]-3-(1-  
metil-1H-pirazol-4-il)-  
propan-1-ona

**Compuesto  
121**



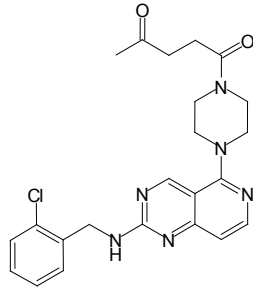
1-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il]-2-piridin-  
3-il-etanona

**Compuesto  
122**



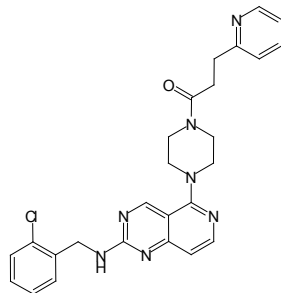
1-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il]-3-(1H-  
imidazol-4-il)-propan-1-  
ona

**Compuesto  
123**



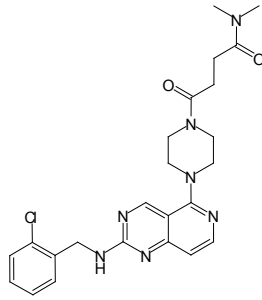
1-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il]-pentano-  
1,4-diona

**Compuesto  
124**



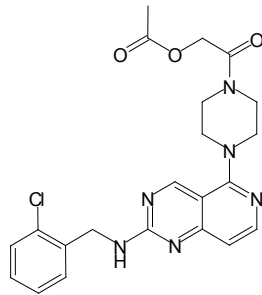
1-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il]-3-piridin-  
2-il-propan-1-ona

**Compuesto  
125**



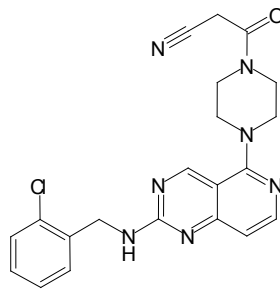
4-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-N,N-  
dimetil-4-oxo-  
butiramida

**Compuesto  
126**



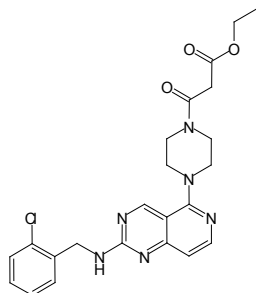
Éster etílico del ácido  
2-{4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-2-oxo-  
acético

**Compuesto  
128**



3-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-oxo-  
propionitrilo

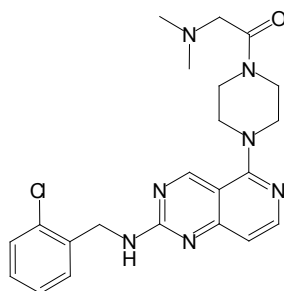
**Compuesto  
129**



Éster etílico del ácido  
3-{4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-3-oxo-  
propiónico

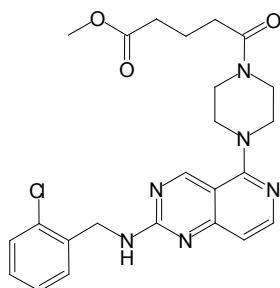


**Compuesto  
130**



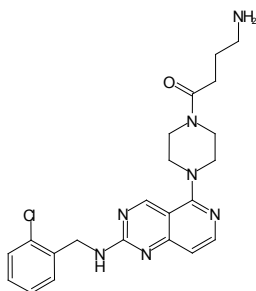
1-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pírido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacín-1-il}-2-  
dimetilamino-etanona

**Compuesto  
131**



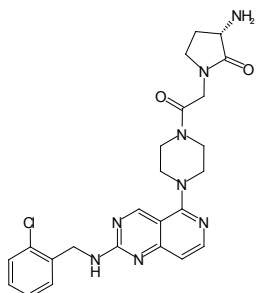
Éster metílico del ácido  
5-{4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pírido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacín-1-il}-5-oxo-  
pentanoico

**Compuesto  
132**



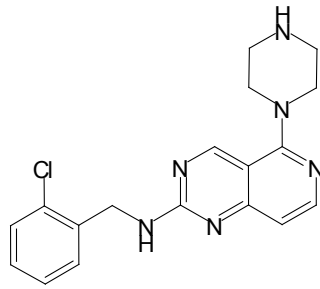
4-Amino-1-{4-[2-(2-  
cloro-bencilamino)-  
pírido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperacín-1-il}-butan-  
1-ona

**Compuesto  
133**



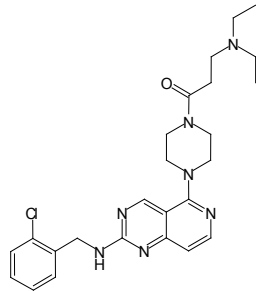
(S)-3-Amino-1-(2-{4-[2-  
(2-cloro-bencilamino)-  
pírido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperacín-1-il}-2-oxo-  
etil)-pirrolidin-2-ona

**Compuesto  
134**



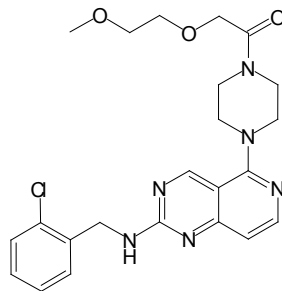
(2-Cloro-bencil)-(5-piperacin-1-il-pirido-[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
135**



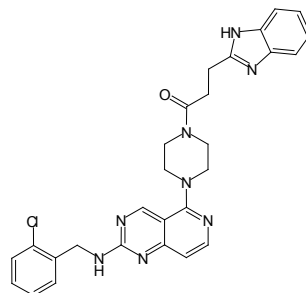
1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-3-dimetilamino-propan-1-ona

**Compuesto  
136**



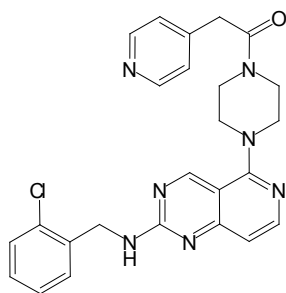
1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-(2-metoxi-etoxi)-etanona

**Compuesto  
137**



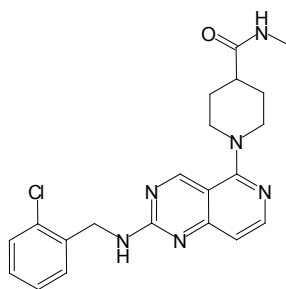
3-(1H-Benzoimidazol-2-il)-1-{4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-propan-1-ona

**Compuesto  
138**



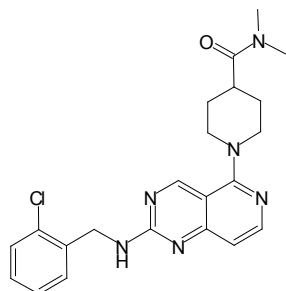
1-[4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il]-2-piridin-  
4-il-etanona

**Compuesto  
139**



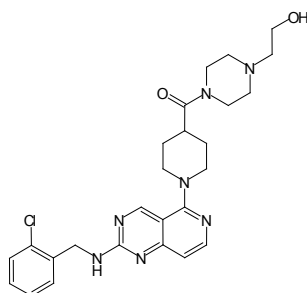
Metilamida del ácido 1-  
[2-(2-cloro-bencil-  
amino)-pirido[4,3-d]-  
pirimidin-5-il]-piperidin-  
4-carboxílico

**Compuesto  
140**



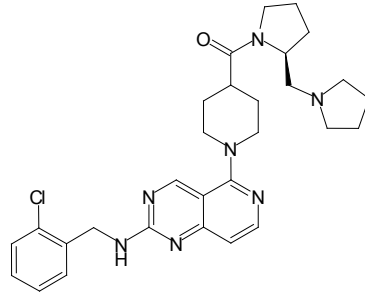
Dimetilamida del ácido  
1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
141**



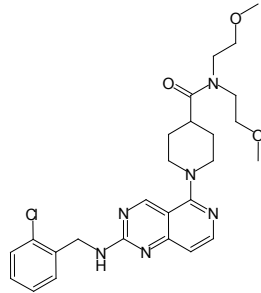
{1-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-il}-[4-(2-  
hidroxi-etil)-piperacin-1-  
il]-metanona

**Compuesto  
142**



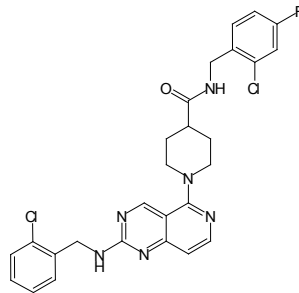
{1-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-il]-((S)-2-  
pirrolidin-1-ilmetil-  
pirrolidin-1-il)-  
metanona

**Compuesto  
143**



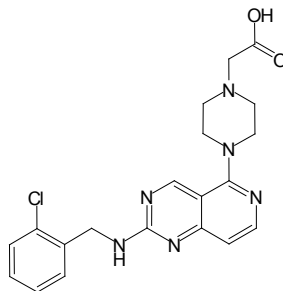
Bis-(2-metoxi-etil)-  
amida del ácido 1-[2-  
(2-cloro-bencilamino)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperidin-4-  
carboxílico

**Compuesto  
144**



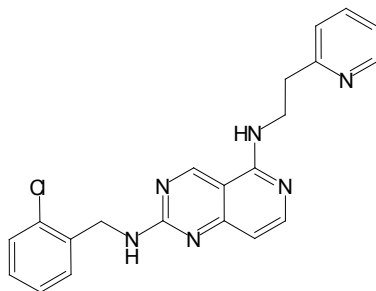
2-Cloro-4-fluoro-  
bencilamida del ácido  
1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
145**



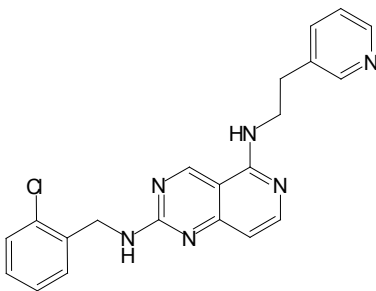
Ácido {4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il]-acético

**Compuesto  
146**



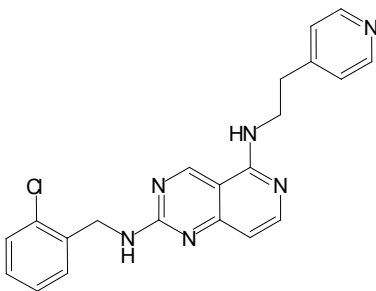
**N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
(2-piridin-2-il-etil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
147**



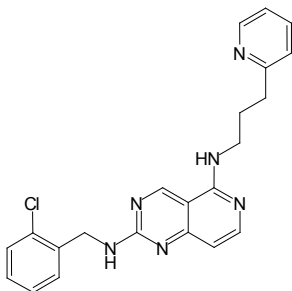
**N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
(2-piridin-3-il-etil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
148**



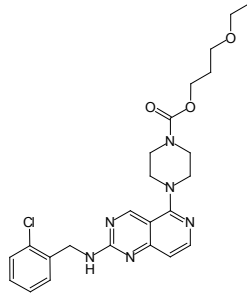
**N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
(2-piridin-4-il-etil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
149**



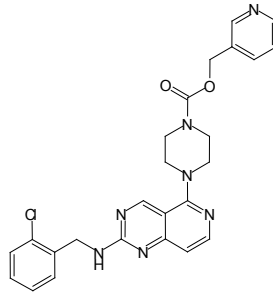
**N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
(3-piridin-2-il-propil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
150**



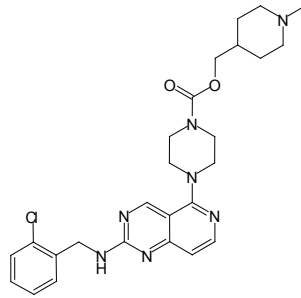
Éster 3-etoxi-propílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico

**Compuesto  
151**



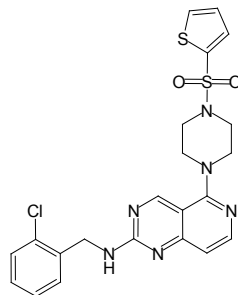
Éster piridin-3-ilmetílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido-[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico

**Compuesto  
152**



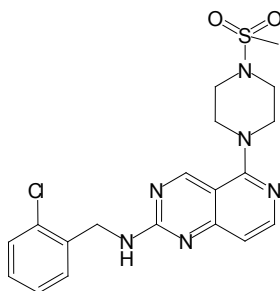
Éster 1-metil-piperidin-4-ilmetílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico

**Compuesto  
153**



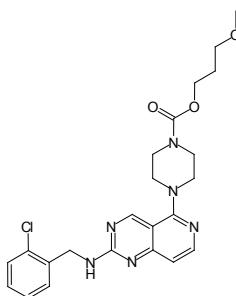
(2-Cloro-bencil)-{5-[4-(tiofen-2-sulfonil)-piperacin-1-il]-pirido-[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina

**Compuesto  
154**



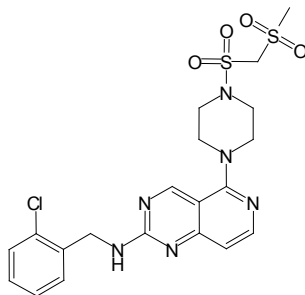
(2-Cloro-bencil)-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina

**Compuesto  
155**



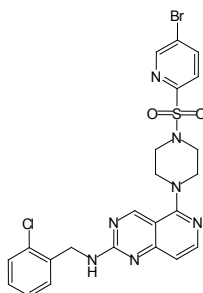
Éster 3-metoxipropílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico

**Compuesto  
156**



(2-Cloro-bencil)-[5-(4-metanosulfonil-metanosulfonil-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina

**Compuesto  
157**



{5-[4-(5-Bromo-piridin-2-sulfonil)-piperacin-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-(2-cloro-bencil)-amina

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Para evitar dudas, si el nombre químico y la estructura química de los compuestos mostrados anteriormente no se corresponden debido a un error, se considera que la estructura química define al compuesto sin ambigüedad alguna.

- 5 Todos los derivados de piridopirimidina descritos genérica o explícitamente arriba, incluyendo subgrupos/realizaciones preferidas de la formula (I) y los compuestos 1 a 157 descritos en este documento, se denominan a partir de ahora compuestos de la (presente) invención.

La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención se basa, en general, en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

5 Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre el siguiente significado, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones:

El término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no presenta sustituyentes.

El término «sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene varios sustituyentes y se especifica una selección de diversos sustituyentes, estos sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos.

10 Los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alc» o «alq», a los fines de esta invención hacen referencia a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser cadenas ramificadas o lineales y, preferiblemente, tienen de 1 a 8 átomos de carbono, es decir, alcanilos  $C_1-C_8$ , alquenos  $C_2-C_8$  y alquinos  $C_2-C_8$ . Los alquenos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquinos al menos un triple enlace C-C. Los alquinos también pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Ejemplos de radicales alquilo  
15 adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, terc-pentilo, 2- o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo, etilenil (vinilo), propenilo ( $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH=CH-CH_3$ ,  $-C(=CH_2)-CH_3$ ), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, icos-11-enilo, (Z)-icos-11-enilo, docosnilo, docos-13-enilo, (Z)-docos-13-enilo, etinilo, propinilo ( $-CH_2-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C-CH_3$ ), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo. Es especialmente preferido el alquilo  $C_1-C_4$ . Un radical alquilo  $C_1-C_4$  es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo.

25 El término «alquilo ( $C_9-C_{30}$ )» a los fines de esta invención se refiere a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser de cadena ramificada o lineal y tienen de 9 a 30 átomos de carbono, es decir, alcanilos  $C_9-C_{30}$ , alquenos  $C_9-C_{30}$  y alquinos  $C_9-C_{30}$ . Los alquenos  $C_9-C_{30}$  tienen al menos un doble enlace C-C y los alquinos  $C_9-C_{30}$  al menos un triple enlace C-C. Los alquinos  $C_9-C_{30}$  también pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Ejemplos de radicales alquilo ( $C_9-C_{30}$ ) adecuados son tetradecilo, hexadecilo, octadecilo, eicosanilo, cis-13-docosenil (erucilo), trans-13-dicosenil (brasililo), cis-15-tetracosenilo (nervonilo) y trans-15-tetracosenilo.

30 El término «cicloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona con un radical arilo, heteroarilo o heterociclilo como se define en este documento mediante cualquier miembro del anillo posible y deseable. La unión a los compuestos  
35 de la fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo. Son especialmente preferidos el cicloalquilo  $C_3-C_9$  y el cicloalquilo  $C_4-C_8$ . Un radical cicloalquilo  $C_4-C_8$  es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

40 El término «heterociclilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20, preferiblemente de 5 o 6 a 14 átomos de anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, especialmente nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes. El sistema cíclico puede ser saturado, mono o poliinsaturado, aunque no puede ser aromático. En el caso de un sistema cíclico compuesto por al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados, formando radicales espiro o conectados de otro modo. Estos radicales «heterociclilo» pueden estar unidos a través de cualquier miembro del anillo. El término «heterociclilo»  
45 también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el heterociclo está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los miembros del anillo deseado y posible del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de la fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical heterociclilo. Son ejemplos de radicales «heterociclilo»  
50 adecuados pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, oxapiperacinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo, indolinilo, indolinilmetilo, imidazolidinilo y 2-aza-biciclo[2.2.2]octanilo.

55 El término «arilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tiene de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. El término «arilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico



saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los miembros del anillo deseado y posible del radical arilo. La unión a los compuestos de la fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical arilo. Son ejemplos adecuados de radicales «arilo» fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, aunque del mismo modo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El arilo más preferido es el fenilo.

El término «heteroarilo» a los fines de esta invención se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, cuando es apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es, preferiblemente 0, 1, 2 o 3, y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente 0 o 1. El término «heteroarilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en que el ciclo aromático se fusiona con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» y «heterociclilo» según se define en este documento a través de cualquier miembro deseado y posible del anillo del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de la fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical heteroarilo. Son ejemplos de «heteroarilo» apropiados acridinilo, bencdioxinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolicinilo, indolilo, isobencilfuranilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenacinilo, fenotiacinilo, fenoxacinilo, ftalacinilo, pteridinilo, purinilo, piracinilo, pirazolilo, piridacinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, triacinilo y triazolilo.

A los fines de la presente invención, los términos «alquilocicloalquilo», «cicloalquilalquilo», «alquilheterociclilo», «heterociclilalquilo», «alquilarilo», «arilalquilo», «alquilheteroarilo» y «heteroarilalquilo» significa que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo son cada uno como se define anteriormente y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está unido a los compuestos de la fórmula general a través de un radical alquilo, preferiblemente el radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, más preferiblemente, el radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

El término «alquiloxi» o «alcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical alquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de la fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi e isopropoxi. Se prefiere el «alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «cicloalquiloxi» o «cicloalcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical cicloalquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de la fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Se prefiere el «cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «heterocicliloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heterociclilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de la fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi y piperaciniloxi.

El término «ariloxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical arilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de la fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi e indaniloxi. Se prefiere feniloxi.

El término «heteroariloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heteroarilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de la fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirroliloxi, tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi y tiazoliloxi.

El término «carbonilo» o «resto carbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo -C(O)-.

El término «alquilcarbonilo» para los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «alcoxycarbonilo» o «alquiloalcoxycarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «alcoxialquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-alquilo», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «haloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo alquilo como se define en este documento

que comprende al menos un sustituyente del átomo de carbono con al menos un halógeno como se define en este documento.

5 Los términos «halógeno», «átomo de halógeno», «sustituyente de halógeno» o «Hal» a los fines de esta invención se refieren a uno o, cuando sea pertinente, varios átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Las designaciones «dihalógeno», «trihalógeno» y «perhalógeno» se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente a partir del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo. «Halógeno» preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo. El más preferido es el flúor cuando los halógenos son sustituyentes en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxilo (p. ej., CF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>O) .

El término «hidroxilo» o «hidroxi» significa un grupo OH.

10 El término «composición», como en composición farmacéutica, a los fines de esta invención pretende abarcar un producto que comprende el principio (o principios) activo y el principio (o principios) inerte que constituye el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la  
15 presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los términos «administración de» y «administrar» un compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

20 Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una  
25 disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, bien como una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquier de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener  
30 cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros.

Así, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como mezclas de racematos o diastereómeros pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante la recristalización a partir de  
35 un solvente ópticamente activo opcional, con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y la posterior eliminación del radical.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z «puros» o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble.

40 Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, como tautómeros cetoenol.

Asimismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyo caso la forma biológica y realmente activa se libera solo mediante el metabolismo. Cada compuesto que puede convertirse *in vivo* para proporcionar el  
45 agente bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) es un profármaco.

En la técnica se conocen diversas formas de profármacos y se describen por ejemplo en:

(i) Wermuth CG y col., capítulo 31: 671-696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996;

(ii) Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985 y

(iii) Bundgaard H, Capítulo 5: 131-191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic

Publishers 1991.

Además es sabido que las sustancias químicas se convierten en sus metabolitos en el organismo donde pueden mostrar del mismo modo apropiado el efecto biológico deseado, en ocasiones incluso en forma más pronunciada.

5 Cualquier compuesto biológicamente activo que sufra una conversión *in vivo* por efecto del metabolismo a partir de los compuestos de la invención es un metabolito.

Los compuestos de la invención pueden, si tienen un grupo suficientemente básico como, por ejemplo, una amina secundaria o terciaria, convertirse en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forma son, entre otras, clorhidratos, cloruros, bromhidratos, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, múltiple integral o no integral de una.

Los compuestos de la invención pueden, si contienen un grupo suficientemente ácido como, por ejemplo, el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, convertirse con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletilendiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención pueden ser, además, múltiple integral o no integral de una.

Así mismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de sus solvatos y, en especial, sus hidratos que pueden obtenerse por ejemplo, mediante cristalización a partir de un solvente o de una solución acuosa. Además, es posible que uno, dos, tres o cualquier cantidad de solvato o moléculas de agua se combinen con los compuestos de la invención para proporcionar solvatos e hidratos.

Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

Es sabido que las sustancias químicas forman sólidos que se encuentran en diferentes estados y que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir en gran medida en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas polimórficas y determinadas modificaciones pueden, además, ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se considerarán como pertenecientes a la invención.

35 Sorprendentemente, los compuestos de la invención se caracterizan por una inhibición potente y/o selectiva de la autotaxina.

Debido a su sorprendente inhibición enzimática potente y/o selectiva, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma ventajosa a dosis más bajas en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica previa mientras que siguen alcanzando efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, esta reducción de dosis puede llevar de forma ventajosa a menos, o incluso nulos, efectos adversos médicos. Adicionalmente, la alta selectividad de inhibición de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de los efectos secundarios no deseados sobre sí mismo independientemente de la dosis aplicada.

Los compuestos de la invención que son inhibidores de la autotaxina generalmente tienen una constante de inhibición  $IC_{50}$  de menos de aproximadamente 30  $\mu M$  y, preferiblemente, de menos de aproximadamente 5  $\mu M$ .

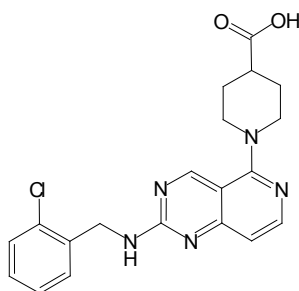
45 Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando el uso de un compuesto de la invención como inhibidor de la autotaxina.

Los términos «inhibición y/o retraso» pretenden hacer referencia a la finalidad de la presente invención de la siguiente forma: «inhibición y/o retraso parciales o completos». En este caso, están dentro del conocimiento especializado del experto medio en la técnica medir y determinar dicha inhibición y/o retraso mediante los métodos normales de medición y determinación. Por tanto, una inhibición y/o retraso parciales, por ejemplo, puede medirse y determinarse en relación con una inhibición y/o retraso completos.

En una realización preferida se proporciona el uso de un compuesto de la invención como inhibidor de la autotaxina, caracterizado porque comprende adicionalmente los siguientes derivados de piridopirimidina:

- 5 i) derivados de piridopirimidina según la fórmula (I) y las realizaciones preferidas descritas en este documento caracterizados porque si R1, R2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un «heterociclilo», que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes, el «heterociclilo» comprende adicionalmente «(4-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico, (3-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico, (4-etilcarboxiato-piperidin-1-il) del éster etílico del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico y (3-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico»;
- ii)

Compuesto  
127

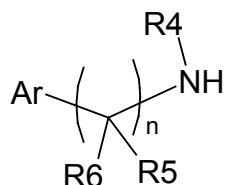


Ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido-  
[4,3-d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxí-  
lico

- 10 A los fines de medicamentos, usos médicos y métodos de tratamiento, se pretende que los derivados de piridopirimidina (i) y (ii) anteriores estén comprendidos bajo el término «compuestos de la (presente) invención».

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, que comprende las etapas de:

- 15 a) hacer reaccionar 2-acetil-3-etoxi-2-propionato de etilo (1), {[amino(imino)metil]-sulfanil}metano (2) y una base, preferiblemente una base orgánica o inorgánica, más preferiblemente trietilamina, en un solvente orgánico, preferiblemente etanol, para obtener el éster etílico del ácido 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (3),
- 20 b) hacer reaccionar el éster etílico del ácido 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (3) obtenido en la etapa a) con N,N-dimetil-R3-formamida-dimetilacetal (4), donde R3 es como se define en este documento, en un solvente orgánico, preferiblemente DMF, para obtener el éster etílico del ácido 4-((E)-2-dimetilamino-R3-vinil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (5), donde R3 es como se define en este documento,
- c) ciclación del éster etílico del ácido 4-((E)-2-dimetilamino-R3-vinil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (5), donde R3 es como se define en este documento, producido en la etapa b) en presencia de amonio o una sal del mismo, preferiblemente acetato de amonio, en un solvente orgánico, preferiblemente DMF, a 7-R3-2-metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (6), donde R3 es como se define en este documento,
- 25 d) hacer reaccionar 7-R3-2-metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (6), donde R3 es como se define en este documento, obtenido en la etapa c) con un compuesto de fórmula (II) (7),

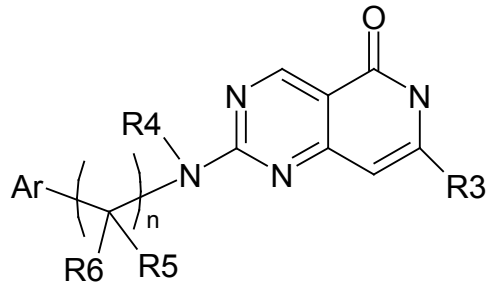


30

(II)

donde Ar, R4, R5, R6 y n son como se define en este documento, para obtener un compuesto de fórmula (III) (8),

5

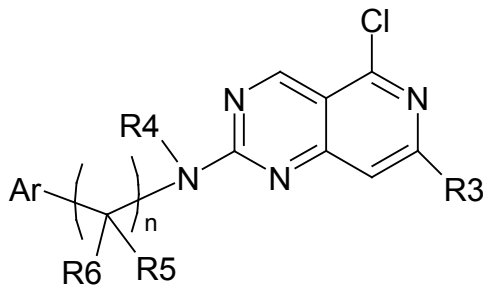


(III)

donde Ar, R3, R4, R5, R6 y n son como se define en este documento,

- 10 e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) (8) obtenido en la etapa d) con un agente de cloración, preferiblemente  $\text{POCl}_3$  o  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , para obtener un compuesto de fórmula (IV) (9)

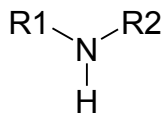
15



(IV)

donde Ar, R3, R4, R5, R6 y n son como se define en este documento,

- 20 f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) (9) obtenido en la etapa e) con un compuesto de fórmula (V) (10)

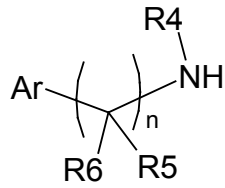


(V)

- 25 donde R1, R2 son como se define en este documento para obtener un compuesto de fórmula (I) (11) como se define en este documento.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, que comprende las etapas de:

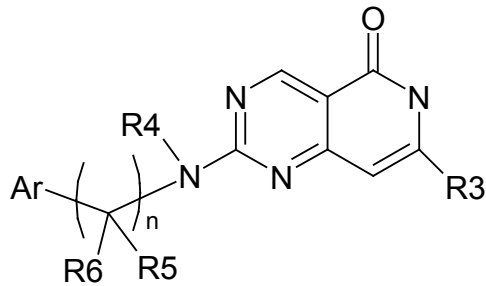
- 30 d) hacer reaccionar 7-R3-2-metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (6), donde R3 es como se define en este documento, con un compuesto de fórmula (II) (7),



5

(II)

donde Ar, R4, R5, R6 y n son como se define en este documento, para obtener un compuesto de fórmula (III) (8),

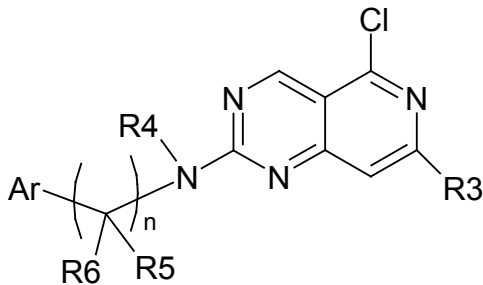


10

(III)

donde Ar, R3, R4, R5, R6 y n son como se define en este documento,

- 15 e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) (8) obtenido en la etapa d) con un agente de cloración, preferiblemente  $\text{POCl}_3$  o  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , para obtener un compuesto de fórmula (IV) (9)



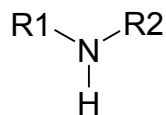
20

(IV)

donde Ar, R3, R4, R5, R6 y n son como se define en este documento,

- f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) (9) obtenido en la etapa e) con un compuesto de fórmula (V) (10)

25



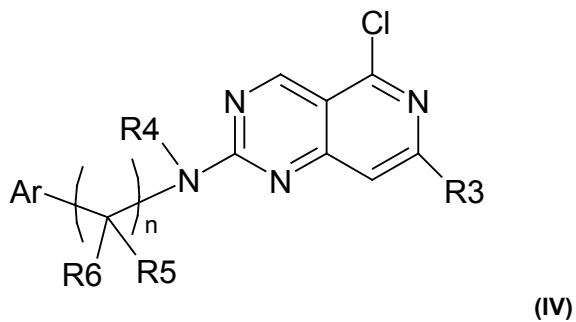
(V)

30 donde R1, R2 son como se define en este documento para obtener un compuesto de fórmula (I) (11) como se define en este documento.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, que comprende las etapas de:

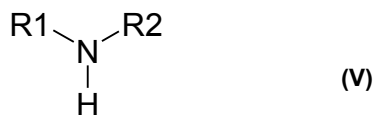
- f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) (9) donde Ar, R3, R4, R5, R6 y n son como se define en este documento,

5



10

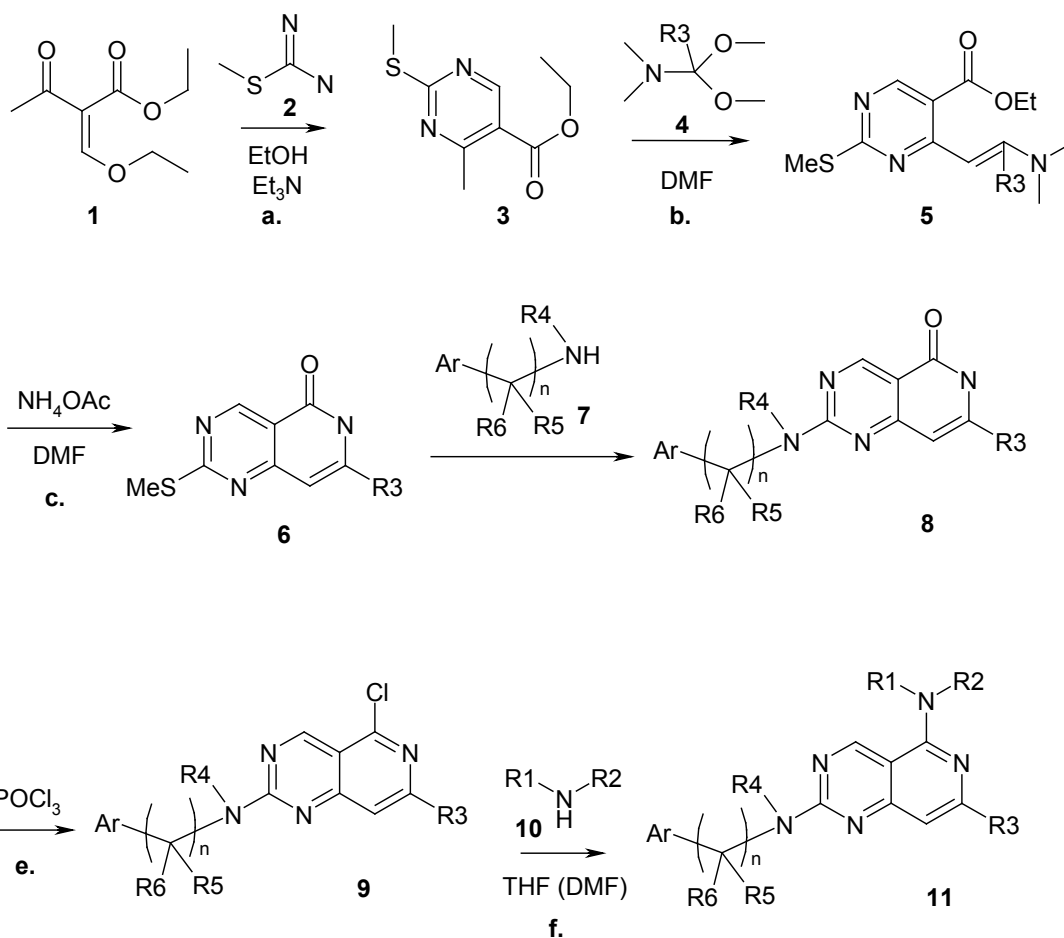
con un compuesto de fórmula (V) (10)



15

donde R1, R2 son como se define en este documento para obtener un compuesto de fórmula (I) (11) como se define en este documento.

El esquema siguiente es el correspondiente esquema general de síntesis del proceso descrito anteriormente:



Todos los productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano o éter de petróleo, respectivamente.

5 Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, consulte también los ejemplos y la descripción general que aparece a continuación de las condiciones preferidas.

También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de la invención aislando y/o tratando el compuesto de la invención obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

10 Los compuestos de la invención y también las materias primas para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan con mayor detalle.

15 Las materias primas para el proceso reivindicado también pueden, si se desea, obtenerse *in situ*, pero no aislándolas a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de la invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción por pasos.

20 Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol o éter dimetilico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Son ejemplos de solventes polares idóneos los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol,



nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente  $-100^{\circ}\text{C}$  y  $300^{\circ}\text{C}$ , dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

- 5 Los tiempos de reacción están, generalmente, dentro del intervalo de algunos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, monitorizando la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 horas.
- 10 Una base de un compuesto de la invención puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, carboxílico aromático o heterocíclico monobásico o polibásico, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluensulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.
- 25 Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la invención.

Por otro lado, los compuestos de la invención pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, sales ciclohexilo y dicitclohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

30

Si se desea, las bases libres de los compuestos de la invención pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de la invención tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases idóneas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

35

Cada paso de la reacción descrita en este documento puede ir seguido, opcionalmente, de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la materia se conocen dichos procedimientos idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen, pero sin limitaciones, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

40

45

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas que pueden estar causadas, mediadas y/o propagarse por el aumento de los niveles de ácido lisofosfatídico y/o la activación de la autotaxina. Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente.

50

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir de grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores de tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinoma corpus, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma de células escamosas, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, angiogénesis, arteriosclerosis, enfermedades oftálmicas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, curación de heridas y/o rechazo de trasplantes». Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más principios activos adicionales (fármacos) en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención o los otros fármacos son útiles. Normalmente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en base a las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se use de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el compuesto de la invención. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de la invención y uno o más fármacos adicionales se administran en diferentes programas solapados. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del compuesto de la invención.

Entre los ejemplos de otros principios activos (fármacos) que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se incluyen, entre otros, las clases de compuestos y compuestos específicos enumerados en la tabla 1:

<b>Tabla 1</b>		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (AeternaZentaris) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicofurmicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexede Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilicidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasas	Amsacrina Epirrubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxycamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Rebecamicina-análogo (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakkō)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirrubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicina Porfiomicina Cianomofolinodoxorrubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Bleomicina sulfato (Blenoxan) Bleomicinacid Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

ES 2 407 852 T3

(continuación)

Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilón B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (Pharmamar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timentacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar- (Eli Lilly) Biricodar-dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas Inhibidores de la ribonucleótido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas del TNF-alfa	Virulicina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott) ZD -4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)

ES 2 407 852 T3

(continuación)

Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Diestilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Cetrorelix Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafrina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

(continuación)

Diferentes agentes	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)</p> <p>Alvocidib (inhibidor de CDK , Aventis)</p> <p>CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)</p> <p>P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)</p> <p>CapCell™ (estimulantes de CYP450, Bavarian Nordic)</p> <p>GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)</p> <p>Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Apton)</p> <p>Efaproxiral (Oxigenador, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)</p> <p>Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)</p> <p>Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim)</p> <p>Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth)</p> <p>Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Wilex)</p> <p>PBI-1402 (estimulantes de PMN, ProMetic LifeSciences)</p> <p>Bortezomib (inhibidor de proteosomas, Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulantes de células T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)</p> <p>PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p> <p>Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)</p> <p>Briostatina-1 (estimulantes de PKC, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife)</p> <p>SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix)</p> <p>Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)</p> <p>Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell)</p> <p>Galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)</p> <p>Tirapazamina (agente reductor, SRI International)</p> <p>N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon)</p> <p>R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)</p> <p>3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)</p> <p>Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina-D, Leo)</p> <p>131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)</p> <p>Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai)</p> <p>Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)</p> <p>Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech)</p> <p>Gemtuzumab (anticuerpo anti CD33, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (potenciador de hematopoyesis, Pharmagenesis)</p> <p>ImmunoI™ (irrigación oral de triclosano, Endo)</p> <p>Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon)</p> <p>Doranidazole (potenciador de la apoptosis, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)</p> <p>MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA)</p> <p>Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology)</p> <p>Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche)</p> <p>Brostallicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)</p>
--------------------	--	--

En una realización preferida se administra un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes antitumorales conocidos, como los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de los receptores retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteintransferasa, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la angiogénesis.

Los compuestos de la invención están especialmente bien adaptados para la administración en combinación con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia son conocidos por el experto en la materia (WO 00/61186).

El término «moduladores de receptores de estrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión del estrógeno a los receptores de estrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de los receptores de estrógenos tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fluvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopirano-3-il]fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

El término «moduladores de receptores de andrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos a los receptores de andrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de andrógenos finasterida y otros inhibidores de la 5-alfa-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

El término «moduladores de receptores de retinoides» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides a los receptores de retinoides (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de retinoides bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, alfa-difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

El término «citotóxicos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que desencadenan principalmente la muerte celular mediante acción directa sobre la función celular o que interfieren o inhiben la miosis celular, como agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de la topoisomerasa. Son ejemplos no limitantes de citotóxicos tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platin(II)]bis-[diamina(cloro)platin(II)]-tetracloruro, diaricidinilespermina, trióxido de arsénio, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxycarmomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desaminio-3-azilridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (WO 00/50032).

Son ejemplos no limitantes de inhibidores de microtúbulos paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Son ejemplos no limitantes de inhibidores de la topoisomerasa topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano-[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]-benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxietilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxan-ten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-inden[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Son ejemplos no limitantes de agentes antiproliferativos los oligonucleótidos ARN complementario y ADN complementario, como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina,

5 ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitetur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiacil-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona.

10 El término «agentes antiproliferativos» también comprende anticuerpos monoclonales frente a factores de crecimiento no enumerados como «inhibidores de la angiogénesis», como trastuzumab, así como agentes supresores de tumores, como p53.

En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que dicho medicamento comprende al menos un principio farmacológicamente activo (fármaco) adicional.

15 En una realización preferida al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, donde el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos un principio farmacológicamente activo adicional.

20 En una realización preferida al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

25 En una realización preferida la composición farmacéutica contiene al menos un compuesto adicional seleccionado a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o principio farmacéuticamente activo adicional distinto a los compuestos de la invención.

En otro aspecto de la invención se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, al menos un principio farmacológicamente activo distinto a los compuestos de la invención que se describen en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo compuesto por excipientes sólidos, líquidos o semilíquidos, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma de dosificación adecuada.

35 En otro aspecto de la invención se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo distinto a los compuestos de la invención.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es  
45 especialmente preferida la administración oral.

Entre las formas de administración idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidas, polvos, granulados, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, vendas, colirios, solución, jarabe, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

50 Comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa), granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.



Cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado y cerrar las cápsulas.

5 Semisólidos (pomadas, geles y cremas): disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneización (solo las cremas).

Supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo capaz de licuarse mediante calor (vía rectal: el material vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, endurecer por calor y sacar los supositorios de los moldes.

10 Aerosoles: dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en la materia que transfieren uno o más compuestos de la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos de la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados a partir del grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención. Entre las etapas de procesamiento idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los sistemas mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la materia a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de la invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos de la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención, que se describen en este documento.

30 Especialmente idóneos para su uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, zumos y gotas, idóneos para el uso rectal son los supositorios, idóneos para su uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes, e idóneas para su uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

35 Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileno, glicoles de polietileno, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

45 Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, como los almidones mencionados anteriormente y, también, almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma de administración que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve como resistencia a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se usan diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol acetilo, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse

soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas para, por ejemplo, su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

5 Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral), parenteral o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios, para administración parenteral se usan suspensiones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes y para aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparados para inyección.

15 Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como compuestos lubricantes, conservantes, esterilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

20 Entre otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral, se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

25 Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

30 Entre las formulaciones idóneas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol 400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

35 Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

40 Para su administración mediante inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gas propulsor (por ejemplo, CO<sub>2</sub> o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

45 Entre las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos de una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases para supositorios idóneas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

50 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los

55

mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, p. ej., sales de amonio cuaternario.

5 Las preparaciones farmacéuticas pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa que la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una  
10 disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

15 Los compuestos de la invención y los principios activos adicionales generalmente se administran de manera análoga a las preparaciones comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 mg y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

20 Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis preferidas de un compuesto dado mediante una diversidad de medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

25 Para los fines de la presente invención, se considera que están incluidas todas las especies de mamíferos. En una realización preferida, dichos mamíferos se seleccionan a partir del grupo compuesto por «primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón». Más preferiblemente, estos mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para los investigadores experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

30 La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y forma de dosificación que se va a administrar, la combinación farmacéutica y la gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante  
35 experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo, que aconseja o es responsable del tratamiento terapéutico.

40 En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia.

Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

45 Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «desarrollo convencional» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario, se añade agua y, si es necesario, se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado, si se desea con agua y solución de NaCl saturado, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el  
50 producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)<sup>+</sup>

Lista de abreviaturas y acrónimos:

5 AcOH: ácido acético; anh: anhídrido, atm: atmósfera(s), BOC: terc-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol, conc.: concentrado, d: día(s), desc.: descomposición; DMAC: NN-dimetilacetamida, DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(IH)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforil-azida; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%), Et<sub>2</sub>O: éter dietílico; Et<sub>3</sub>H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol, éter pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C); temp.: temperatura; THF: tetrahidrofurano; TFA: trifluoro AcOH; Tf: trifluorometanosulfonilo.

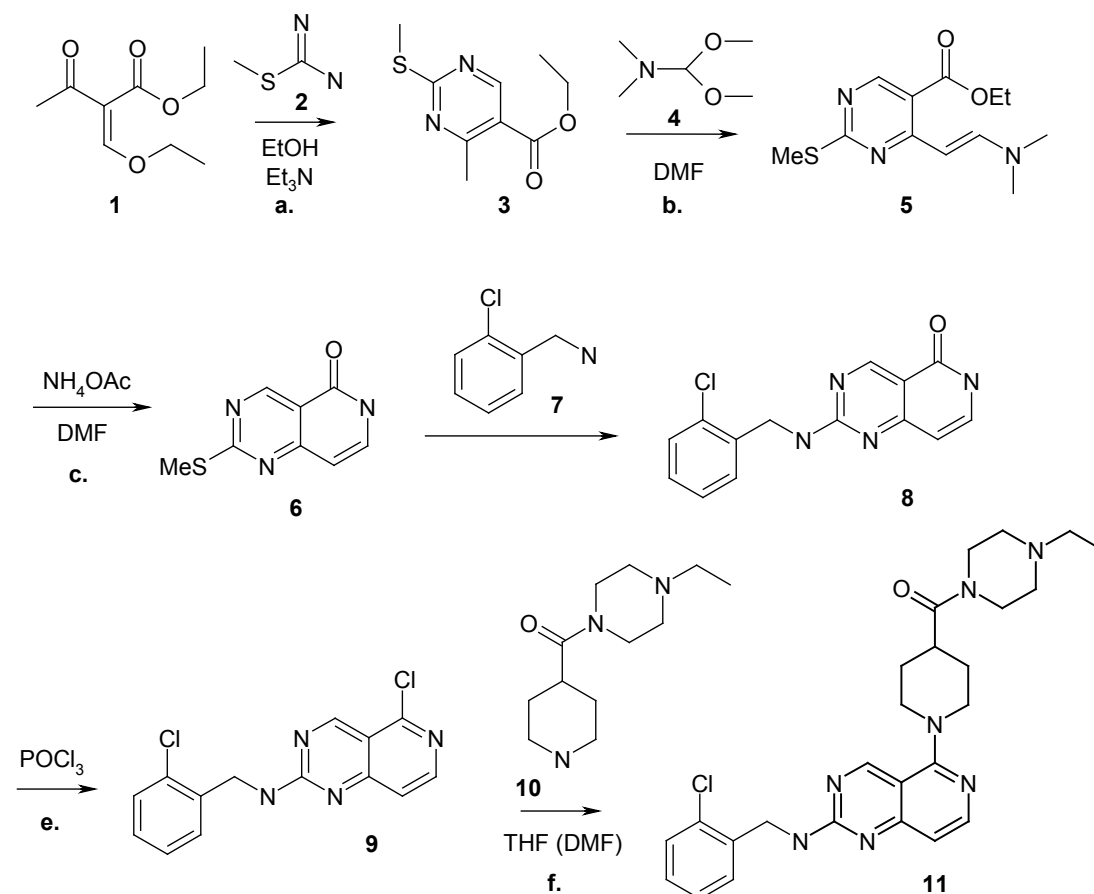
La invención se explica con más detalles mediante los ejemplos siguientes sin que, no obstante, se vea restringida por los mismos.

## Ejemplos

### 10 I. Síntesis de compuestos seleccionados de la invención

#### Ejemplo 1

Síntesis de {1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-(4-etil-piperacín-1-il)-metanona **11** (compuesto **72**)



15

#### a. Preparación del éster etílico del ácido 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico **3**.

Se agitaron a reflujo cantidades equimolares de 2-acetil-3-etoxi-2-propenoato de etilo **1** (20,0 g; 107 mmol), ((amino(imino)methyl)-sulfanil)metano **2** (9,68 g; 107 mmol) y trietilamina (10,8 g; 107 mmol) en EtOH (100 ml) durante 48 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua. La mezcla bifásica se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. El producto se purificó mediante cristalización a partir de la mezcla etanol/agua para obtener un sólido incoloro (18,4 g; 86,7 mmol; 81%).

20

**b. Preparación del éster etílico del ácido 4-((E)-2-dimetilamino-vinil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico 5.**

Se disolvió éster etílico del ácido 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico **3** (18,0 g; 84,8 mmol) en DMF (50 ml), N,N-dimetilformamida dimetilacetal (22,5 ml; 170 mmol) y se agitó a reflujo durante 3 horas. A continuación, se concentró la mezcla y el residuo se disolvió en TCM, se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. El producto se purificó mediante cristalización a partir del éter para obtener un sólido incoloro (14,0 g; 52,5 mmol, 62 %).

**c. Preparación de 2-metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona 6.**

Se disolvieron éster etílico del ácido 4-((E)-2-dimetilamino-vinil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico **5** (13,5 g; 50,5 mmol) y NH<sub>4</sub>OAc (38,9 g; 505 mmol) en DMF (250 ml) y se agitaron a reflujo durante aproximadamente cuatro días. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en TCM, se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. El producto se purificó mediante cristalización a partir del etanol para obtener un sólido incoloro (7,60 g; 39,4 mmol; 78 %).

**d. Preparación de 2-(2-cloro-bencilamino)-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona 8.**

Se agitaron 2-metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona **6** (3,00 g; 15,5 mmol) y 2-clorobencil amina **7** (9,40 ml; 77,6 mmol) a 150°C durante dos días. A la mezcla enfriada se le añadió una mezcla de metanol/agua (1:1, 100 ml) y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío. El producto se purificó mediante cristalización a partir del etanol para obtener un sólido incoloro (4,00 g; 14,0 mmol; 90 %).

**e. Preparación de (2-cloro-bencil-(5-cloro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina 9.**

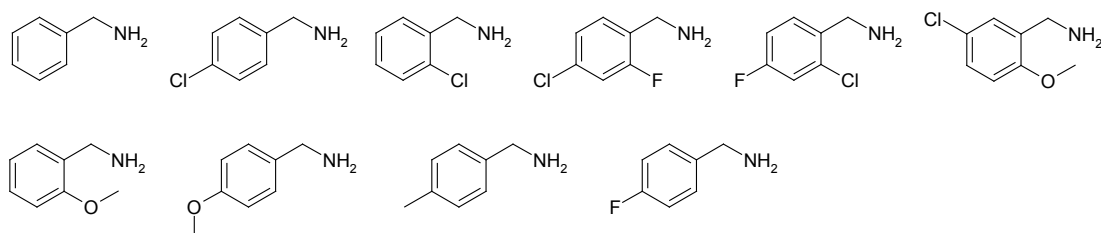
Se disolvió 2-(2-cloro-bencilamino)-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona **8** (3,00 g; 10,5 mmol) en POCl<sub>3</sub> (30 ml) y se agitó a 90°C durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió con cuidado en agua con hielo y el pH se ajustó a 8 añadiendo una solución de NaOH 2 N. El precipitado formado se recogió por filtración y se secó al vacío. El producto se purificó mediante cristalización a partir del éter dietílico para obtener un sólido incoloro (3,18 g; 10,4 mmol; 100 %).

**f. Preparación de {1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-(4-etil-piperacin-1-il)-metanona 11.**

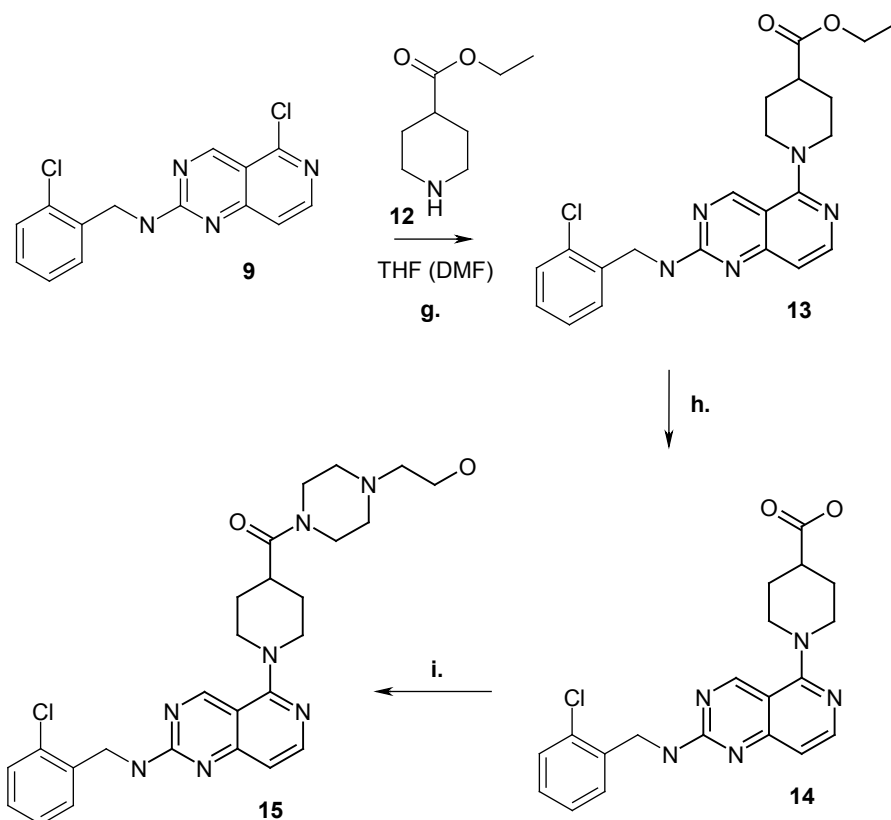
Se disolvieron (2-cloro-bencil)-(5-cloro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina **9** (100 mg; 0,33 mmol), isonipocetamida **10** (83,0 mg; 0,66 mmol) y NH<sub>3</sub> (solución al 25% en agua, 45 µl; 0,66 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a 100°C en un matraz a alta presión durante 15 horas. La mezcla se vertió en agua y el precipitado formado se recogió mediante filtración y se secó al vacío. El residuo se cristalizó a partir de la mezcla DCM/éter dietílico para obtener un sólido incoloro (86 mg; 0,22 mmol; 67 %).

Se sintetizaron compuestos adicionales de forma análoga a las instrucciones anteriores.

En lugar del precursor **7**, se usaron además los siguientes precursores de amina:

**Ejemplo 2**

Síntesis de {1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperacin-1-il]-metanona **15 (compuesto 141)**



**g. Preparación del éster etílico del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico **13**.**

5 Se disolvieron (2-cloro-bencil)-(5-cloro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina **9** (500 mg; 1,64 mmol), éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico **12** (0,51 ml; 3,28 mmol) y NH<sub>3</sub> (solución al 25% en agua, 0,22 ml, 3,28 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a 100°C en un matraz a alta presión durante 15 horas. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla y el precipitado formado se recogió mediante filtración y se secó al vacío. El sólido incoloro obtenido (583 mg; 1,37 mmol; 84%), se usó sin purificación adicional.

**h. Preparación del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico **14**.**

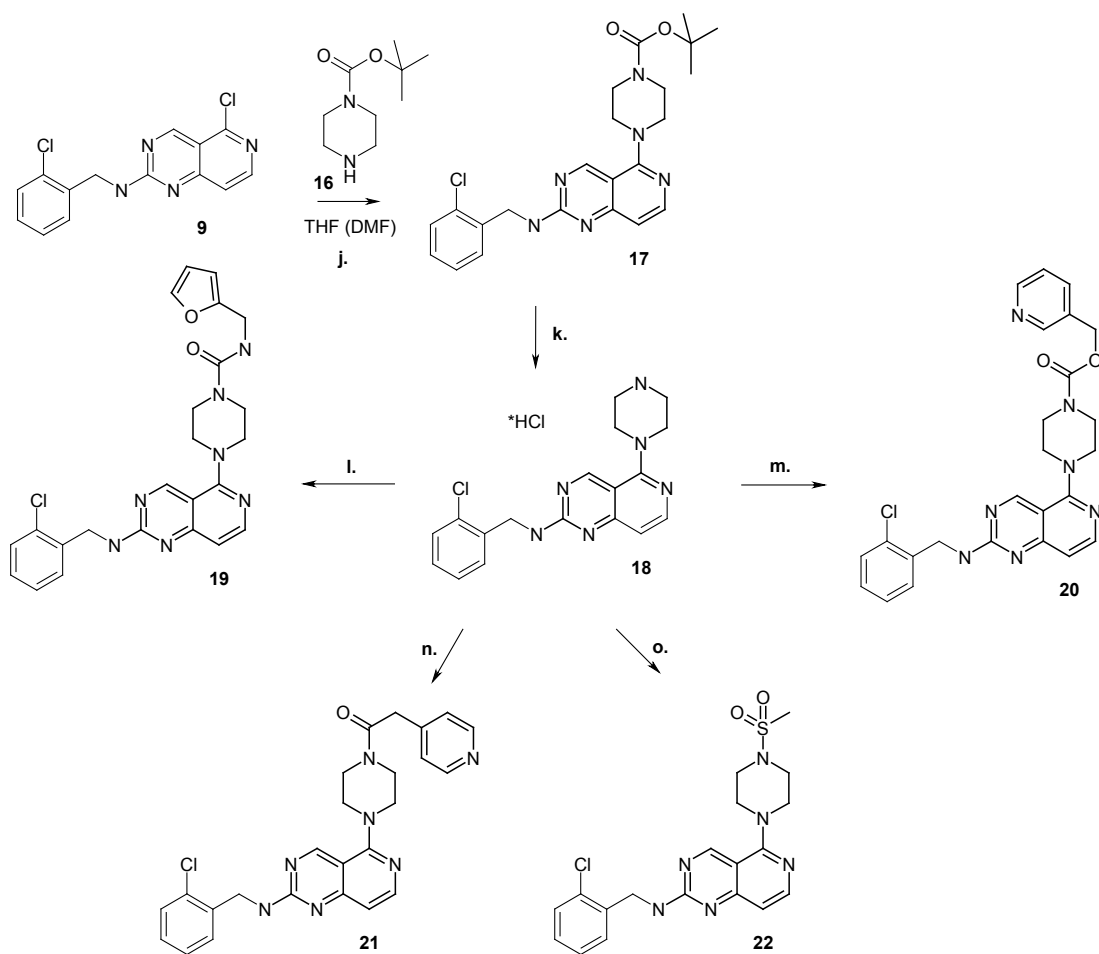
10 Se disolvió éster etílico del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico **13** (583 mg; 1,37 mmol) en THF (10 ml), se añadió una solución de NaOH 2 N (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a 50°C. La mezcla se evaporó a sequedad, se añadió agua y se ajustó el pH a 7 añadiendo una solución de HCl 2 N. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El sólido incoloro obtenido (447 mg; 1,12 mmol; 82 %), se usó sin purificación adicional.

**15 i. Preparación de {1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperacina-1-il]-metanona **15**.**

20 Se disolvieron ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico **14** (50 mg; 0,13 mmol), 2-piperacina-1-il-etanol (17,0 mg; 0,13 mmol) y 4-metilmorfolina (70 µl; 0,64 mmol) en DMF (3 ml). A esta mezcla se añadieron hidroxibenzotriazol (17,0 mg; 0,13 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida x HCl (24,0 mg; 0,13 mmol) y se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla y el precipitado formado se recogió mediante filtración y se secó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano) para obtener un sólido incoloro (27,8 mg; 0,05 mmol; 43%) caracterizado como **15**.

**Ejemplo 3**

25 Síntesis de derivados de (2-cloro-bencil)-(5-piperacina-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina **18** (compuesto **134**)



j. Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacina-1-carboxílico **17**.

- 5 Se disolvieron (2-cloro-bencil)-(5-cloro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina **9** (500 mg; 1,64 mmol), éster etílico del ácido piperidina-4-carboxílico **12** (610 mg; 3,28 mmol) y NH<sub>3</sub> (solución al 25% en agua; 0,22 ml; 3,28 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a 100°C en un matraz a alta presión durante 15 horas. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla y el precipitado formado se recogió mediante filtración y se secó al vacío. El sólido incoloro obtenido (605 mg; 1,33 mmol, 81 %) se usó sin purificación adicional.

k. Preparación de clorhidrato de (2-cloro-bencil-(5-piperacina-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-aminas **18**.

- 10 Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacina-1-carboxílico **17** (605 mg; 1,33 mmol) en una solución de HCl 5-6 N en dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el resto se cristalizó *front her* para obtener un compuesto incoloro (510 mg; 1,30 mmol; 98 %) que se usó sin purificación adicional.

l. Preparación de (furan-2-ilmetil)-amida del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacina-1-carboxílico **19**.

Se resuspendió clorhidrato de (2-cloro-bencil)-(5-piperacina-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-aminas **18** (50 mg; 0,13 mmol) en DCM (3 ml), se añadió isocianato de furfurolo (14 µl; 0,13 mmol) y trietilamina (37 µl; 0,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y se cristalizó a partir de metanol/éter dietílico. Tras su secado se obtuvo un sólido incoloro (28,1 mg; 0,06 mmol; 46%).

m. Preparación de éster piridin-3-ilmetílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacina-1-carboxílico **20**.

Se disolvió piridin-3-il-metanol (23,8 mg; 0,13 mmol) en THF (3 ml), se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (20,8 mg; 0,13 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla clorhidrato de (2-cloro-bencil)-

(5-piperacina-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina **18** (50 mg; 0,13 mmol) y se continuó agitando durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla y el precipitado formado se recogió mediante filtración y se secó al vacío. Se obtuvo un sólido incoloro (45,2 mg, 0,09 mmol, 72%) con alta pureza, caracterizado como **20**.

n. Preparación de 1-{4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacina-1-il}-2-piridin-4-il-etanona **21**.

- 5 Se disolvieron clorhidrato de (2-cloro-bencil)-(5-piperacina-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-aminas **18** (50 mg; 0,13 mmol), clorhidrato del ácido 4-piridil acético (22,2 mg; 0,13 mmol) y 4-metilmorfolina (70 µl; 0,64 mmol) en DMF (3 ml). A esta mezcla se añadieron hidroxibenzotriazol (17,3 mg; 0,13 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida x HCl (24,5 mg; 0,13 mmol) y se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla y el precipitado formado se recogió mediante filtración y se secó al vacío. Se obtuvo un sólido incoloro (25,9 mg; 0,06 mmol; 43 %) con alta pureza, caracterizado como **21**.

o. Preparación de (2-cloro-bencil)-[5-(4-metanosulfonil-piperacina-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina **22**.

- 15 Se disolvió clorhidrato de (2-cloro-bencil)-(5-piperacina-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-aminas **18** (50 mg; 0,13 mmol) en THF (3 ml), se añadieron cloruro de mesilo (17,6 mg; 0,15 mmol) y trietilamina (39 µl; 0,28 mmol) y se continuó agitando durante 6 h a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla y el precipitado formado se recogió mediante filtración y se secó al vacío. Se obtuvo un sólido incoloro (51,0 mg; 0,12 mmol; 92 %) con alta pureza, caracterizado como **22**.

En la tabla 2 se proporciona un resumen general sobre compuestos adicionales de la invención sintetizados de forma análoga incluyendo los parámetros fisicoquímicos de todos los compuestos de la invención.

**Tabla 2**

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] <sup>+</sup>	HPLC tR [min]	HPLC/EM tR [min]
1	Bencil-(5-pirrolidin-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina	306		2,16
2	N2-Bencil-N5-(4-fluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	346		2,21
3	N2-Bencil-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	358		2,18
4	N2-Bencil-N5-(2,4-difluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	364		2,32
5	N5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N2-bencil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	372		2,26
6	N2-Bencil-N5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	388		2,24
7	N2-Bencil-N5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	360		2,23



(continuación)

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] <sup>+</sup>	HPLC tR [min]	HPLC/EM tR [min]
8	(2-Cloro-bencil)-(5-pirrolidin-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina	341		2,10
9	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	393		2,34
10	N2,N5-Bis-(2-cloro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	411		2,52
11	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-piridin-3-ilmetil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	378		1,78
12	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	423		2,29
13	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ilamino]-fenil}-etanona	405		2,54
14	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	423		2,39
15	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3-isopropoxi-propil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	387		2,35
16	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3-piperidin-1-il-propil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	412		1,74
17	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	398		2,67
18	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-piperidin-1-il-etil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	398		1,82
19	N5-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-N2-(4-metil-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	374		2,66
20	(4-Fluoro-bencil)-(5-pirrolidin-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina	324		2,17
21	N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-(4-fluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	364		2,23
22	N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-o-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	360		2,11
23	N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	376		2,34
24	N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-(2-fluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	364		2,23

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] <sup>+</sup>	HPLC tR [min]	HPLC/EM tR [min]
25	N5-(2,4-Difluoro-fenil)-N2-(4-fluoro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	382		2,28
26	N5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N2-(4-fluoro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	390		2,22
27	N5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N2-(4-fluoro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	406		2,32
28	N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	378		2,14
29	N5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil-N2-(4-fluoro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	402		2,52
30	N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-isobutil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	326		2,18
31	(2-Metoxi-bencil)-(5-pirrolidin-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina	336		2,20
32	N5-(2-Etoxi-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	402		2,47
33	N5-(4-Fluoro-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	376		2,15
34	N2-(2-Metoxi-bencil)-N5-o-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	372		2,26
35	N2-(2-Metoxi-bencil)-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	388		2,15
36	N2-(2-Metoxi-bencil)-N5-p-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	372		2,43
37	N5-(2,4-Difluoro-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	394		2,20
38	N5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	418		2,31
39	N5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	416		2,36
40	N5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	418		2,29

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] <sup>+</sup>	HPLC tR [min]	HPLC/EM tR [min]
41	N5-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	390		2,24
42	N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(4-fluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	381		2,35
43	N2-(4-Cloro-bencil)-N5-o-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	377		2,40
44	N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	393		2,26
45	N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(2,4-difluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	399		2,68
46	N5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N2-(4-cloro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	407		2,38
47	N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	423		2,33
48	N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(3,4-difluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	399		2,58
49	N2-(4-Cloro-bencil)-2,5-N5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	395		2,65
50	Éster metílico del ácido 4-[2-(4-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ilamino]-benzoico	421		3,68
51	N5-(2,5-Dimetoxi-fenil)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	418		2,45
52	N5-(2,4-Difluoro-fenil)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	394		2,43
53	N5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	402		2,23
54	N5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	418		2,16
55	N5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	416		2,24
56	N5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	418		2,44

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] <sup>+</sup>	HPLC tR [min]	HPLC/EM tR [min]
57	4-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-ilamino]-benzocitrilo	383		2,57
58	N5-(3,4-Difluoro-fenil)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	394		2,51
59	N5-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	390		2,45
60	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-bencilamino-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)-piperidin-4-carboxílico	444		2,44
61	Isopropilamida del ácido 1-(2-bencilamino-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)-piperidin-4-carboxílico	406		2,24
62	(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	489		1,84
63	(3-Dietilamino-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	511		
64	(2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	469		2,07
65	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	478		2,26
66	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-pirrolidin-1-il-metanona	452		2,45
67	Isopropilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	440		2,35
68	Propilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	440		2,35
69	Ciclopropilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	438		2,41
70	(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	456		2,21

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] <sup>+</sup>	HPLC tR [min]	HPLC/EM tR [min]
71	Alilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	438		2,47
72	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-(4-etil-piperacín-1-il)-metanona	495		2,28
73	(3-Metoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	470		2,37
74	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	474		3,63
75	(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	452		3,48
76	{1-[2-(2-Metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-(4-piridin-2-il-piperacín-1-il)-metanona	540		3,38
77	(5-Metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	475		3,66
78	Piridin-3-ilamida del ácido 1-[2-(4-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	475		2,05
79	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(4-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	478		2,36
80	{1-[2-(4-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-pirrolidin-1-il-metanona	452		2,27
81	(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	489		2,05
82	Piridin-3-ilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	475		2,31
83	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	478		2,61

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] <sup>+</sup>	HPLC tR [min]	HPLC/EM tR [min]
84	Isopropilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	440		2,68
85	Propilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	440		2,68
86	Ciclopropilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	438		2,54
87	(5-Metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	479		2,55
88	(3-Etoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	484		2,48
89	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-etil-piperacin-1-il)-metanona	495		2,12
90	(3-Metoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	470		2,48
91	Dietilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	454		2,66
92	Éster etílico del ácido 3-({1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carbonil}-amino)-propiónico	498		2,48
93	Piridin-3-ilamida del ácido 1-[2-(4-metil-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	455		2,05
94	{1-[2-(4-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-metanona	544		2,07
95	{1-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-metanona	540		1,93
96	(2-Dietilamino-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	497		

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] <sup>+</sup>	HPLC tR [min]	HPLC/EM tR [min]
97	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-(4-propil-piperacin-1-il)-metanona	509		1,42
98	(3-Etoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	484	3,28	1,74
99	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-metanona	544		1,53
100	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-fluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	381		2,54
101	Éster etílico del ácido 3-({1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carbonil}-amino)-propiónico	498		
102	(3-Etoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	480		3,55
103	Dietilamida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	450		3,61
104	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-metil-piperacin-1-il)-metanona	481		2,07
105	(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	442	2,85	1,587*
106	(2-Cloro-bencil)-{5-[4-(4-fluoro-fenil)-piperacin-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-amina	450	4,05	2,037*
107	Amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	398	2,91	1,597*
108	2-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-N-piridin-3-il-acetamida	490	2,56	1,486*
109	(2-Cloro-bencil)-[5-(4-tiazol-2-il-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina	439	2,88	1,577*
110	(2-Cloro-bencil)-{5-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-piperacin-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-amina	467	2,48	1,476*

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] <sup>+</sup>	HPLC tR [min]	HPLC/EM tR [min]
111	(2-Cloro-bencil)-[5-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina	433	2,72	1,533*
112	(2-Cloro-bencil)-[5-(4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina	434	3,28	1,729*
113	{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-furan-2-il-metanona	450	3,31	1,744*
114	Éster etílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico	428	3,49	1,800*
115	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-etanona	398	2,96	1,614*
116	{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-morfolin-4-il-metanona	469	3,15	1,666*
117	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico	479	3,41	1,772*
118	Éster etílico del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	427	3,73	1,896*
119	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-piridin-2-il-etanona	475	2,72	1,542*
120	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-propan-1-ona	492	3,15	1,642*
121	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-piridin-3-il-etanona	475	2,77	1,532*
122	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-propan-1-ona	478	2,77	1,535*
123	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-pentano-1,4-diona	454	3,15	1,658*



(continuación)

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] <sup>+</sup>	HPLC tR [min]	HPLC/EM tR [min]
124	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-3-piridin-2-il-propan-1-ona	489	2,80	1,531*
125	4-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-N,N-dimetil-4-oxo-butiramida	483	2,88	1,61
126	Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-oxo-acético	456	3,01	1,72
127	Ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	399	3,15	1,59
128	3-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-oxo-propionitrilo	423	3,04	1,74
129	Éster etílico del ácido 3-{4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-3-oxo-propiónico	470		1,83
130	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-dimetilamino-etanona	441		1,500*
131	Éster metílico del ácido 5-{4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-5-oxo-pentanoico	484	3,25	1,82
132	4-Amino-1-{4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-butan-1-ona	441	2,64	1,36
133	(S)-3-Amino-1-(2-{4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidin-2-ona	496	2,59	1,38
134	(2-Cloro-bencil)-(5-piperacin-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina	356	2,35	1,493*
135	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-3-dimetilamino-propan-1-ona	483	2,67	1,42
136	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-(2-metoxi-etoxi)-etanona	472	2,96	1,68

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] <sup>+</sup>	HPLC tR [min]	HPLC/EM tR [min]
137	3-(1H-Benzoimidazol-2-il)-1-{4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-propan-1-ona	528	2,91	1,52
138	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-piridin-4-il-etanona	475	2,64	1,44
139	Metilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	412	3,01	1,51
140	Dimetilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	426	3,17	1,57
141	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-[4-(2-hidroxietil)-piperacin-1-il]-metanona	511	2,83	1,30
142	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona	535	2,99	1,39
143	Bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	514	3,41	1,68
144	2-Cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	540	4,00	1,93
145	Ácido {4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-acético	414	2,59	1,63
146	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-piridin-2-il-etil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	392	2,77	1,47
147	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-piridin-3-il-etil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	392	2,75	1,32
148	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-piridin-4-il-etil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	392	2,77	1,31
149	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3-piridin-2-il-propil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	406	2,83	1,40
150	Éster 3-etoxi-propílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico	486	3,63	2,02

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] <sup>+</sup>	HPLC tR [min]	HPLC/EM tR [min]
151	Éster piridin-3-ilmetílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico	491	2,88	1,68
152	Éster 1-metil-piperidin-4-ilmetílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico	511		1,48
153	(2-Cloro-bencil)-{5-[4-(tiofen-2-sulfonil)-piperacin-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina	502	3,92	2,31
154	(2-Cloro-bencil)-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina	434	3,31	1,88
155	Éster 3-metoxi-propílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico	472	3,47	1,91
156	(2-Cloro-bencil)-[5-(4-metanosulfonil-metanosulfonil-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina	512	3,44	1,95
157	{5-[4-(5-Bromo-piridin-2-sulfonil)-piperacin-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-(2-cloro-bencil)-amina	574/576	4,03	2,33

A continuación se muestran los datos de <sup>1</sup>H-RMN para compuestos seleccionados:

5 **Compuesto 98**, C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,11 (t, 3H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,79 (s(a), 4H), 2,34-2,40 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 4H), 3,92 (d, 2H), 4,67 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H); 7,38-7,48 (m, 2H), 7,78 (s(a), 1H), 8,09 (d, 1H), 8,29 (s(a), 1H), 9,07 (s, 1H).

**Compuesto 106**, C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>6</sub>

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,32 (s(a), 4H), 3,59 (s(a), 4H), 4,69 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,98 (s(a), 2H), 7,08 (t, 2H); 7,30 (t, 2H), 7,40-7,50 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,33 (s(a), 1H), 9,19 (s, 1H).

**Compuesto 109**, C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>7</sub>S

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,57 (s(a), 4H), 3,64 (s(a), 4H), 4,68 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,21 (d, 1H); 7,25-7,33 (m, 2H), 7,38-7,4050 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 9,22 (s, 1H).

15 **Compuesto 114**, C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 3,43 (s(a), 4H), 3,60 (s(a), 4H), 4,07 (d, 2H), 4,68 (s(a), 2H), 6,82 (d, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H); 7,36-7,49 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,35 (s(a), 1H), 9,16 (s, 1H).

**Compuesto 116**, C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,16 (s(a), 4H), 3,39 (s(a), 4H), 3,44 (s(a), 4H), 3,58 (s(a), 4H), 4,67 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H); 7,37-7,48 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,32 (s(a), 1H), 9,16 (s, 1H).

**Compuesto 118**, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

5 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 1,82 (c, 2H), 1,95 (d, 2H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,11 (t, 2H), 3,84 (dt, 2H), 4,11 (c, 2H), 4,68 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H); 7,38-7,48 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,29 (s(a), 1H), 9,08 (s, 1H).

**Compuesto 127**, C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,72-1,97 (m, 5H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,83 (dt, 2H), 4,67 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H); 7,38-7,48 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,28 (s(a), 1H), 9,08 (s, 1H), 12,2 (s(a), 1H).

10 **Compuesto 138**, C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,42 (s(a), 4H), 3,72 (s(a), 4H), 3,84 (s(a), 2H), 4,67 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,23-7,30 (m, 4H); 7,37-7,47 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,32 (s(a), 1H), 8,48 (d, 2H), 9,16 (s, 1H).

**Compuesto 142**, C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, intercambiado con d-TFA): δ [ppm] = 1,89 (s(a), 4H), 2,95-3,30 (m, 6H), 3,49-3,68 (m, 5H), 3,76-3,81 (m, 2H), 4,11 (d, 2H), 4,22-4,30 (m, 1H), 4,43-4,53 (m, 1H), 4,78 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H); 7,42-7,50 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 9,22 (s, 1H).

**Compuesto 155**, C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,82 (q, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,38-3,44 (m, 6H), 3,59 (s(a), 4H), 4,08 (t, 2H), 4,68 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,25-7,47 (m, 4H), 8,11 (d, 1H), 8,28-8,35 (m, 1H), 9,16 (s, 1H).

20 **Compuesto 157**, C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BrClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,41 (s(a), 4H), 3,48 (s(a), 4H), 4,65 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H); 7,35-7,40 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,28-8,35 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

Se usaron los siguientes métodos analíticos para determinar los parámetros fisicoquímicos ilustrados:

25 ESI: espectrometría de masas por ionización por electropulverización (M+H)<sup>+</sup>

**Método HPLC/EM:**

Dispositivo: Agilent CL/EM 1100

ELSD: Sedex 75

Columna: Chromolith RP18e 50-4,6 mm

30 Disolvente A: agua + ácido fórmico al 0,05%

Disolvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04%

Flujo: 2,4 ml/min

Gradiente: 0,0 min 4% de B

2,8 min 100% de B

35 3,3 min 100% de B

Detección UV a 220 nm

Detección ELSD

Intervalo de masa EM: m/z – 85-1000 modo positivo

**Método HPLC:**

- 5 A) Sistema HPLC para análisis de mezclas orgánicas con múltiple componentes que incluye: HPLC D-7000 Hitachi
- B) Columna: Chromolith Performance RP18e 100-4,6 mm
- C) solvente:
- A: H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%
- B: ACN con TFA al 0,08%
- 10 D) Gradiente:
- |         |           |
|---------|-----------|
| 0,0 min | 20% de B  |
| 5,0 min | 100% de B |
| 5,5 min | 100% de B |
| 6,0 min | 20% de B  |
- 15 6,5 min 20% de B
- E) Detector: Diodo Array L -7450A Hitachi
- F) Flujo de 1,5 ml

**\*Método CL/EM:**

- 20 (A) Sistema CL/EM para análisis de mezclas orgánicas con múltiple componentes que incluye: HPLC: Serie 1200, EM: Single Quad API-ES Serie 6100
- B) Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6 mm
- C) solvente:
- A: H<sub>2</sub>O con ácido fórmico al 0,05%
- B: ACN con ácido fórmico al 0,04%
- 25 D) Gradiente: tiempo % de B
- |   |     |     |
|---|-----|-----|
| 1 | 0   | 4   |
| 2 | 2,8 | 100 |
| 3 | 3,3 | 100 |
| 4 | 3,4 | 4   |
- 30 E) Detección de UV, intervalo de EM, m/z 100.....1000 en modo positivo
- F) Longitud de onda UV de detección 220 nm

G) Flujo de 2,4 ml

**Método CL/EM**

5 A) Sistema CL/EM para análisis de mezclas orgánicas con múltiple componentes que incluye: HPLC: Shimadzu Analytical, serie 10Avp, cargador de muestra automático: Gilson 215, ELSD: Sedex 75, espectrómetro de masas: PE SCIEX API 150:

B) Columna: Synergi 2u Hydro-RP Mercury, 20x2,0 mm:

C) Solvente A: agua con TFA al 0,05%,

solvente B: acetonitrilo con TFA al 0,05%;

D) Programa de gradiente de tiempo (4 min): agua: acetonitrilo:

10 0,01 min - 5% de B;

2,60 min - 95% de B;

3,70 min - 95% de B;

3,95 min - 5% de B;

4,02 min – parada del controlador;

15 E) Detección de UV;

ELSD;

EM : intervalo de masa, m/z - 100... 1000 modo positivo;

F) Longitud de onda de detección de UV; nM: 215, 254;

G) Flujo de 0,500 ml/min.

20 **II. Ensayo de autotaxina**

Descripción del ensayo

25 La actividad autotaxina se mide indirectamente mediante el reactivo Amplex Red. En este desarrollo, Amplex Red se mide como indicador fluorogénico del peróxido de nitrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) generado. La autotaxina convierte el sustrato lisofosfatidilcolina (LPC) en fosfocolina y ácido lisofosfatídico (LPA). Tras la conversión, la fosfocolina se hace reaccionar con la fosfatasa alcalina para obtener fosfato inorgánico y colina. Durante la siguiente etapa la colina es oxidada por la colina oxidasa para obtener betaína, a partir de la cual se genera H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. El peróxido de hidrógeno reacciona con el reactivo Amplex Red en presencia de peroxidasa (peroxidasa de rábano picante) con una estequiometría 1:1 y se produce resorufina altamente fluorescente. La fluorescencia generada se mide en modo cinético dependiente de reacción para poder sustraer las señales de fluorescencia de otros posibles compuestos fluorescentes que no son parte de la reacción de la fluorescencia total medida.

Realización del ensayo

35 Se disuelven 1,5 µl de una solución patrón o de los compuestos de la invención en Hepes 20 mM, pH 7,2 con un máximo de DMSO al 7,7,% en concentraciones individuales. La solución resultante se incuba previamente junto con 10 µl (16 ng) de autotaxina recombinante altamente purificado en una placa de microvaloración de 384 pocillos de color negro durante 30 min a 22°C.

Por tanto, la reacción se inicia mediante la adición de 5 µl de L-a-lisofosfatidilcolina (LPC), por lo que la concentración final de LPC es de 75 µM. La mezcla se incuba durante 90 min a 37°C. Tras la incubación se añaden el reactivo Amplex Red, la peroxidasa (peroxidasa de rábano picante) y la colina oxidasa. La fluorescencia se mide inmediatamente a una longitud de onda de 612 nm con una longitud de onda de excitación de 485 nm, en un lector

de fluorescencia «multimodo Teca Ultra». La actividad de autotaxina se calcula indirectamente a través de la cantidad de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generado detectado.

Para el análisis de la IC<sub>50</sub>, se realizaron diez diluciones seriadas 1:3 por duplicado empezando a 30 µM para cada compuesto.

- 5 Los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon sobre datos normalizados. Para la normalización se añadieron pocillos control a cada placa del ensayo y se estableció como 100% la señal de los pocillos control sin inhibición, mientras que la señal inhibida por 500 µM de C14 LPA (Avantis Polar Lipids, n.º de Catálogo 857120P) se estableció como 0%. Las curvas se ajustaron y se calcularon los valores de IC<sub>50</sub> mediante el siguiente modelo usando el software de análisis adecuado.

$$10 \quad Y = \text{Base} + (100 - \text{Base}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Meseta}))})$$

Donde X es el logaritmo de la concentración. Y es la respuesta;

Y empieza en la Base y va hasta la parte Superior con forma de sigmoide.

#### Material

Placa de microtitulación: microplaca PS, 384 pocillos, volumen pequeño, color negro de Corning, n.º de cat. 3677

- 15 Proteína: autotaxina recombinante (expresión en células Hi5 infectadas con baculovirus)

Sustrato: L-a-lisofosfatidil colina (huevo de gallina); Avanti Polar Lipids n.º de catálogo 830071P

Patrón: C14 LPA, Avanti Polar Lipids, n.º de cat: 857120P

- 20 Reactivo de detección: reactivo Amplex Red; Invitrogen n.º de catálogo A12222, disuelto en 1,923 ml de DMSO; peroxidasa de tipo VI-A (rábano picante), Sigma n.º de catálogo P6782; disuelta en 7,45 ml de tampón de ensayo, Colina oxidasa; Sigma n.º de catálogo C5896; disuelta en 2,47 ml de tampón de ensayo.

Mezcla del reactivo de detección: dilución 1:100 del reactivo Amplex Red en tampón de ensayo.

Tampón de ensayo: Tris-HCl 200 mM, Merck, n.º de cat. 1.08219, pH 7,9; BSA al 0,1%, sin lípidos, Roche, n.º de cat. 775835

**Tabla 3**

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC <sub>50</sub> [M]
1	Bencil-(5-pirrolidin-1-il-pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il)-amina	<3E-5
2	N2-Bencil-N5-(4-fluoro-fenil)-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
3	N2-Bencil-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
4	N2-Bencil-N5-(2,4-difluoro-fenil)-pirido-[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
5	N5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N2-bencil-pirido-[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5

ES 2 407 852 T3

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC <sub>50</sub> [M]
6	N2-Bencil-N5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirido- [4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
7	N2-Bencil-N5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirido- [4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
8	(2-Cloro-bencil)-(5-pirrolidin-1-il-pirido- [4,3-d]pirimidin-2-il)-amina	<5E-6
9	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(4-metoxi-fenil)- pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
10	N2,N5-Bis-(2-cloro-bencil)-pirido[4,3-d]- pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
11	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-piridin-3-ilmetil- pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
12	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3,4-dimetoxi-fenil)- pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
13	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]- pirimidin-5-ilamino]-fenil}-etanona	<3E-5
14	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2,4-dimetoxi-fenil)- pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
15	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3-isopropoxi- propil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
16	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3-piperidin-1-il- propil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
17	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3-pirrolidin-1-il- propil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
18	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-piperidin-1-il- etil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
19	N5-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-N2-(4-metil- bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
20	(4-Fluoro-bencil)-(5-pirrolidin-1-il-pirido- [4,3-d]pirimidin-2-il)-amina	<3E-5
21	N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-(4-fluoro-fenil)- pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
22	N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-o-tolil-pirido- [4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5



(continuación)

<b>Compuesto</b>	<b>Nombre químico</b>	<b>Valor de IC<sub>50</sub> [M]</b>
<b>23</b>	N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>24</b>	N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-(2-fluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>25</b>	N5-(2,4-Difluoro-fenil)-N2-(4-fluoro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>26</b>	N5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N2-(4-fluoro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>27</b>	N5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N2-(4-fluoro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>28</b>	N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>29</b>	N5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil-N2-(4-fluoro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>30</b>	N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-isobutil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>31</b>	(2-Metoxi-bencil)-(5-pirrolidin-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina	<3E-5
<b>32</b>	N5-(2-Etoxi-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>33</b>	N5-(4-Fluoro-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>34</b>	N2-(2-Metoxi-bencil)-N5-o-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>35</b>	N2-(2-Metoxi-bencil)-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>36</b>	N2-(2-Metoxi-bencil)-N5-p-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>37</b>	N5-(2,4-Difluoro-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
<b>38</b>	N5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC <sub>50</sub> [M]
39	N5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
40	N5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
41	N5-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
42	N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(4-fluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
43	N2-(4-Cloro-bencil)-N5-o-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
44	N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
45	N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(2,4-difluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
46	N5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N2-(4-cloro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
47	N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
48	N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(3,4-difluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
49	N2-(4-Cloro-bencil)-2,5-N5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
50	Éster metílico del ácido 4-[2-(4-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ilamino]-benzoico	<3E-5
51	N5-(2,5-Dimetoxi-fenil)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
52	N5-(2,4-Difluoro-fenil)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
53	N5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
54	N5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC <sub>50</sub> [M]
55	N5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
56	N5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
57	4-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ilamino]-benzonnitrilo	<3E-5
58	N5-(3,4-Difluoro-fenil)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
59	N5-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-N2-(4-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<1E-5
60	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-bencilamino-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)-piperidin-4-carboxílico	<3E-5
61	Isopropilamida del ácido 1-(2-bencilamino-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)-piperidin-4-carboxílico	<3E-5
62	(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<5E-6
63	(3-Dietilamino-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<1E-5
64	(2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<1E-5
65	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<5E-6
66	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-pirrolidin-1-il-metanona	<5E-6
67	Isopropilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<5E-6
68	Propilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<1E-5

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC <sub>50</sub> [M]
69	Ciclopropilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<1E-5
70	(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<5E-6
71	Alilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<3E-5
72	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-(4-etil-piperacín-1-il)-metanona	<5E-6
73	(3-Metoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<5E-6
74	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<3E-5
75	(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<3E-5
76	{1-[2-(2-Metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-(4-piridin-2-il-piperacín-1-il)-metanona	<3E-5
77	(5-Metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<3E-5
78	Piridin-3-ilamida del ácido 1-[2-(4-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<5E-6
79	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(4-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<3E-5
80	{1-[2-(4-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-pirrolidin-1-il-metanona	<5E-6
81	(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	<5E-6

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC <sub>50</sub> [M]
82	Piridin-3-ilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	<5E-6
83	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	<3E-5
84	Isopropilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	<5E-6
85	Propilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	<3E-5
86	Ciclopropilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	<5E-6
87	(5-Metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	<3E-5
88	(3-Etoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	<1E-5
89	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il)-(4-etil-piperacin-1-il)-metanona	<5E-6
90	(3-Metoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	<3E-5
91	Dietilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	<3E-5
92	Éster etílico del ácido 3-({1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carbonil}-amino)-propiónico	<1E-5
93	Piridin-3-ilamida del ácido 1-[2-(4-metil-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico	<3E-5
94	{1-[2-(4-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il)-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-metanona	<1E-5

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC <sub>50</sub> [M]
95	{1-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-piridin-2-il-piperacina-1-il)-metanona	<3E-5
96	(2-Dietilamino-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<5E-6
97	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-(4-propil-piperacina-1-il)-metanona	<1E-5
98	(3-Etoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<5E-6
99	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-piridin-2-il-piperacina-1-il)-metanona	<5E-6
100	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-fluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<1E-5
101	Éster etílico del ácido 3-({1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carbonil}-amino)-propiónico	<3E-5
102	(3-Etoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<3E-5
103	Dietilamida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<1E-5
104	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-metil-piperacina-1-il)-metanona	<3E-5
105	(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<3E-5
106	(2-Cloro-bencil)-{5-[4-(4-fluoro-fenil)-piperacina-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-amina	<5E-6
107	Amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<5E-6

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC <sub>50</sub> [M]
108	2-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-N-piridin-3-il-acetamida	<1E-5
109	(2-Cloro-bencil)-[5-(4-tiazol-2-il-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina	<1E-5
112	(2-Cloro-bencil)-[5-(4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina	<3E-5
113	{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-furan-2-il-metanona	<5E-6
114	Éster etílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico	<5E-6
115	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-etanona	<3E-5
116	{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-morfolin-4-il-metanona	<5E-6
117	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico	<3E-5
119	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-piridin-2-il-etanona	<5E-6
120	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-propan-1-ona	<3E-5
121	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-piridin-3-il-etanona	<5E-6
122	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-propan-1-ona	<5E-6
123	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-pentano-1,4-diona	<3E-5
125	4-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-N,N-dimetil-4-oxo-butiramida	<3E-5

(continuación)

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC <sub>50</sub> [M]
126	Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-oxo-acético	<5E-6
127	Ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<5E-6
128	3-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-oxo-propionitrilo	<3E-5
133	(S)-3-Amino-1-(2-{4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidin-2-ona	<3E-5
136	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-(2-metoxi-etoxi)-etanona	<3E-5
138	1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-piridin-4-il-etanona	<3E-5
139	Metilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<3E-5
140	Dimetilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<3E-5
142	{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona	<3E-5
144	2-Cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico	<3E-5
145	Ácido {4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-acético	<1E-5
146	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-piridin-2-il-etil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
147	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-piridin-3-il-etil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5
148	N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-piridin-4-il-etil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina	<3E-5

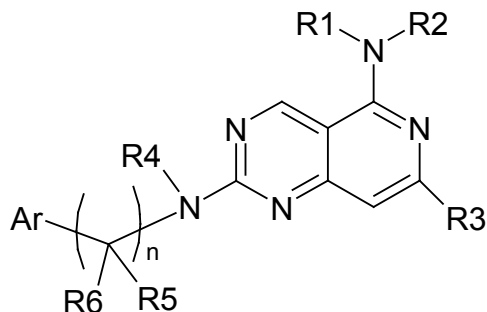


(continuación)

<b>Compuesto</b>	<b>Nombre químico</b>	<b>Valor de IC<sub>50</sub> [M]</b>
<b>151</b>	Éster piridin-3-ilmetílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico	<3E-5
<b>156</b>	(2-Cloro-bencil)-[5-(4-metanosulfonyl-metanosulfonyl-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il)-amina	<3E-5

## REIVINDICACIONES

1. Derivado de piridopirimidina según la fórmula (I)



(I)

donde:

5 Ar es independientemente arilo o heteroarilo, que puede opcionalmente estar sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes;

R1, R2 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

(i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHX1, -NX2X3, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -SH, -O-SO<sub>3</sub>H, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -CHO, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -C(O)-X4, -C(O)O-X5, -C(O)NH-X6, -C(O)NX7X8, -O-X9, -O(-X10-O)<sub>a</sub>-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-X11-O)<sub>b</sub>-X12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-X13, -OC(O)-O-X14, -OC(O)-NHX15, -O-C(O)-NX16X17, -OP(O)(OX18)(OX19), -OSi(X20)(X21)(X22), -OS(O<sub>2</sub>)-X23, -NHC(O)-NH<sub>2</sub>, -NHC(O)-X24, -NX25C(O)-X26, -NH-C(O)-O-X27, -NH-C(O)-NH-X28, -NH-C(O)-NX29X30, -NX31-C(O)-O-X32, -NX33-C(O)-NH-X34, -NX35-C(O)-NX36X37, -NHS(O<sub>2</sub>)-X38, -NX39S(O<sub>2</sub>)-X40, -S-X41, -S(O)-X42, -S(O<sub>2</sub>)-X43, -S(O<sub>2</sub>)NH-X44, -S(O<sub>2</sub>)NX45X46, -S(O<sub>2</sub>)O-X47, -P(O)(OX48)(OX49), -Si(X50)(X51)(X52), -C(NH)-NH<sub>2</sub>, -C(NX53)-NH<sub>2</sub>, -C(NH)-NHX54, -C(NH)-NX55X56, -C(NX57)-NHX58, -C(NX59)-NX60X61, -NH-C(O)-NH-O-X62, -NH-C(O)-NX63-O-X64, -NX65-C(O)-NX66-O-X67, -N(-C(O)-NH-O-X68)<sub>2</sub>, -N(-C(O)-NX69-O-X70)<sub>2</sub>, -N(-C(O)-NH-O-X71)(-C(O)-NX72-O-X73), -C(S)-X74, -C(S)-O-X75, -C(S)-NH-X76, -C(S)-NX77X78, -C(O)-NH-O-X79, -C(O)-NX80-O-X81, -C(S)-NH-O-X82, -C(S)-NX83-O-X84, -C(O)-NH-NH-X85, -C(O)-NH-NX86X87, -C(O)-NX88-NX89X90, -C(S)-NH-NH-X91, -C(S)-NH-NX92X93, -C(S)-NX94-NX95X96, -C(O)-C(O)-O-X97, -C(O)-C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)-NHX98, -C(O)-C(O)-NX99X100, -C(S)-C(O)-O-X101, -C(O)-C(S)-O-X102, -C(S)-C(S)-O-X103, -C(S)-C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(S)-C(O)-NHX104, -C(S)-C(O)-NX105X106, -C(S)-C(S)-NH<sub>2</sub>, -C(S)-C(S)-NHX107, -C(S)-C(S)-NX108X109, -C(O)-C(S)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-C(S)-NHX110 y -C(O)-C(S)-NX111X112»;

donde X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X10, X11, X12, X13, X14, X15, X16, X17, X18, X19, X20, X21, X22, X23, X24, X25, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, X40, X41, X42, X43, X44, X45, X46, X47, X48, X49, X50, X51, X52, X53, X54, X55, X56, X57, X58, X59, X60, X61, X62, X63, X64, X65, X66, X67, X68, X69, X70, X71, X72, X73, X74, X75, X76, X77, X78, X79, X80, X81, X82, X83, X84, X85, X86, X87, X88, X89, X90, X91, X92, X93, X94, X95, X96, X97, X98, X99, X100, X101, X102, X103, X104, X105, X106, X107, X108, X109, X110, X111 y X112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y donde alternativamente X7, X8 y/o X16, X17 y/o X29, X30 y/o X36, X37 y/o X45, X46 y/o X55, X56 y/o X60, X61 y/o X77, X78 y/o X86, X87 y/o X89, X90 y/o X92, X93 y/o X95, X96 y/o X99, X100 y/o X105, X106 y/o X108, X109 y/o X111 y X112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes;

o R1, R2 pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formar un «heterociclilo», que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes;

a condición de que si R1, R2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un «heterociclilo», que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes, el «heterociclilo» no se selecciona a partir del grupo compuesto por: «(4-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico, (3-

carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico, (4-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico y (3-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico»;

R3 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

- 5 (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHX113, -NX114X115, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -SH, -CHO, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -C(O)NH-X116, -C(O)NX117X118, -C(O)O-X119, -X120-OH, -X121-NHX122 y -X123-NX124X125»;

10 donde X113, X114, X115, X116, X117, X118, X119, X120, X121, X122, X123, X124 y X125 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes;

R4 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

- 15 (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -X126-NHX127 y -X128-NX129X130»;

donde X126, X127, X128, X129 y X130 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

20 donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes;

R5, R6 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

- (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

25 donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes;

Z se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

- 30 (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHX131, -NX132X133, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -SH, -O-SO<sub>3</sub>H, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -CHO, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -C(O)-X134, -C(O)O-X135, -C(O)NH-X136, -C(O)NX137X138, -O-X139, -O(-X140-O)<sub>a</sub>-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-X141-O)<sub>b</sub>-X142 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-X143, -OC(O)-O-X144, -OC(O)-NHX145, -O-C(O)-NX146X147, -OP(O)(OX148)(OX149), -OSi(X150)(X151)(X152), -OS(O<sub>2</sub>)-X153, -NHC(O)-NH<sub>2</sub>, -NHC(O)-X154, -NX155C(O)-X156, -NH-C(O)-O-X157, -NH-C(O)-NH-X158, -NH-C(O)-NX159X160, -NX161-C(O)-O-X162, -NX163-C(O)-NH-X164, -NX165-C(O)-NX166X167, -NHS(O<sub>2</sub>)-X168, -NX169S(O<sub>2</sub>)-X170, -S-X171, -S(O)-X172, -S(O<sub>2</sub>)-X173, -S(O<sub>2</sub>)NH-X174, -S(O<sub>2</sub>)NX175X176, -S(O<sub>2</sub>)O-X177, -P(O)(OX178)(OX179), -Si(X180)(X181)(X182), -C(NH)-NH<sub>2</sub>, -C(NX183)-NH<sub>2</sub>, -C(NH)-NHX184, -C(NH)-NX185X186, -C(NX187)-NHX188, -C(NX189)-NX190X191, -NH-C(O)-NH-O-X192, -NH-C(O)-NX193-O-X194, -NX195-C(O)-NX196-O-X197, -N(-C(O)-NH-O-X198)<sub>2</sub>, -N(-C(O)-NX199-O-X200)<sub>2</sub>, -N(-C(O)-NH-O-X201)(-C(O)-NX202-O-X203), -C(S)-X204, -C(S)-O-X205, -C(S)-NH-X206, -C(S)-NX207X208, -C(O)-NH-O-X209, -C(O)-NX210-O-X211, -C(S)-NH-O-X212, -C(S)-NX213-O-X214, -C(O)-NH-NH-X215, -C(O)-NH-NX216X217, -C(O)-NX218-NX219X220, -C(S)-NH-NH-X221, -C(S)-NH-NX222X223, -C(S)-NX224-NX225X226, -C(O)-C(O)-O-X227, -C(O)-C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)-NHX228, -C(O)-C(O)-NX229X230, -C(S)-C(O)-O-X231, -C(O)-C(S)-O-X232, -C(S)-C(S)-O-X233, -C(S)-C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(S)-C(O)-NHX234, -C(S)-C(O)-NX235X236, -C(S)-C(S)-NH<sub>2</sub>, -C(S)-C(S)-NHX237, -C(S)-C(S)-NX238X239, -C(O)-C(S)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-C(S)-NHX240 y -C(O)-C(S)-NX241X242»;

donde X131, X132, X133, X134, X135, X136, X137, X138, X139, X140, X141, X142, X143, X144, X145, X146, X147, X148, X149, X150, X151, X152, X153, X154, X155, X156, X157, X158, X159, X160, X161, X162, X163,

5 X164, X165, X166, X167, X168, X169, X170, X171, X172, X173, X174, X175, X176, X177, X178, X179, X180, X181, X182, X183, X184, X185, X186, X187, X188, X189, X190, X191, X192, X193, X194, X195, X196, X197, X198, X199, X200, X201, X202, X203, X204, X205, X206, X207, X208, X209, X210, X211, X212, X213, X214, X215, X216, X217, X218, X219, X220, X221, X222, X223, X224, X225, X226, X227, X228, X229, X230, X231, X232, X233, X234, X235, X236, X237, X238, X239, X240, X241 y X242 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y, alternativamente, donde X137, X138 y/o X146, X147 y/o X159, X160 y/o X166, X167 y/o X175, X176 y/o X185, X186 y/o X190, X191 y/o X207, X208 y/o X216, X217 y/o X219, X220 y/o X222, X223 y/o X225, X226 y/o X229, X230 y/o X235, X236 y/o X238, X239 y/o X241 y X242 respectivamente pueden también juntos formar un «heterociclilo»;

n es 0, 1 o 2;

15 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, donde el término «alquilo» cuando se usa en la reivindicación se refiere a radicales de hidrocarburos saturados e insaturados acíclicos que pueden ser de cadena ramificada o lineal y el término «cicloalquilo» cuando se usa en la reivindicación se refiere a radicales de hidrocarburo cíclicos no aromáticos saturados o parcialmente insaturados que tienen 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20 átomos de carbono.

2. Derivado de piridopirimidina según la fórmula (I) según la reivindicación 1, donde:

R1, R2 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

20 (i) «hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo»,

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «-F, -Cl, -CN, -O-X243, -C(O)-X244 y -C(O)O-X245»,

25 donde X243, X244 y X245 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

30 o donde R1, R2 pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formar un «heterociclilo», que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «-COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, alquil-COOH, alquil-NX246X247, aril-halógeno, heterocicilalquil-X248, -C(O)-X249, -C(O)-alquil-NH<sub>2</sub>, -C(O)-alquil-CN, -C(O)-alquil-C(O)-X250, -C(O)-alquil-C(O)-NX251X252, -C(O)-alquil-O-alquil-O-X253, -C(O)-alquil-O-C(O)-X254, -C(O)-alquil-C(O)O-X255, -C(O)-alquil-NX256X257, -C(O)-heteroarilalquilo, -C(O)-heteroarilalquil-X258, -C(O)-heterocicil-X259, -C(O)-heterocicil-X260-OH, -C(O)-heterocicilalquil(-NH<sub>2</sub>)(=O), -C(O)O-X261, -C(O)O-alquil-O-X262, -C(O)O-heterocicilalquil-X263, -C(O)NX264X265, -C(O)NH-X266, -C(O)NH-alquil-OH, -C(O)NH-alquil-O-X267, -C(O)NH-alquil-C(O)O-X268, -C(O)NH-alquil-NX269X270, -C(O)NH-arilalquil(-halógeno)(-halógeno), -C(O)NH-heteroaril-X271, -C(O)N(X272-O-X273)(X274-O-X275), -S(O<sub>2</sub>)-X276, -S(O<sub>2</sub>)-alquil-S(O<sub>2</sub>)-X277 y -S(O<sub>2</sub>)-heteroaril-halógeno»;

40 donde X246, X247, X248, X249, X250, X251, X252, X253, X254, X255, X256, X257, X258, X259, X260, X261, X262, X263, X264, X265, X266, X267, X268, X269, X270, X271, X272, X273, X274, X275, X276 y X277 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y donde alternativamente X246, X247 y/o X251, X252 y/o X256, X257 y/o X264, X265 y/o X269 y X270 juntos respectivamente también pueden formar un «heterociclilo»;

45 a condición de que si R1, R2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un «heterociclilo», que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes, el «heterociclilo» no se selecciona a partir del grupo compuesto por: «(4-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico, (3-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico, (4-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico y (3-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico»;

50 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

3. Derivado de piridopirimidina según la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde:

R1, R2 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

(i) «hidrógeno, propilo, isobutilo, fenilo, bencilo, benzo[1,3]dioxolilo, piridinilmetilo, piperidiniletilo, piperidinilpropilo, pirrolidinilpropilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo»,

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «-F, -Cl, -CN, metilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, metilcarboxiato -ilo (éster metílico del ácido carboxílico) e isopropoxi»;

o donde R1, R2 pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formar un «heterociclilo» seleccionado a partir del grupo compuesto por: «pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo», que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «hidrógeno, -COOH, fluorofenilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, metil-piperidinil-metilo, N,N-dimetil-oxo-butiramida, amino-butanona-ilo, carboximetilo, piridinil-etil-amino-ilo, piridinil-propil-amino-ilo, metil-carbonilo, ciano-metil-carbonilo, butanonil-carbonilo, metoxi-etoxi-metil-carbonilo, dimetil-amino-metil-carbonilo, dietil-amino-etil-carbonilo, furanil-carbonilo, morfolinil-carbonilo, piridinil-metil-carbonilo, piridinil-etil-carbonilo, metil-pirazolil-etil-carbonilo, imidazolil-etil-carbonilo, pirrolidinil-carbonilo, metil-piperazinil-carbonilo, etil-piperazinil-carbonilo, propil-piperazinil-carbonilo, piredinil-piperazinil-carbonilo, amino-pirrolidona-metil-carbonilo, benzoimidazolil-etil-carbonilo, hidroxil-etil-piperazinil-carbonilo, pirrolidinil-metil-pirrolidinil-carbonilo, piridinil-acetamidoilo, ácido metil-carboxílico amidilo, metilamidilo del ácido carboxílico, dimetilamidilo del ácido carboxílico, dietilamidilo del ácido carboxílico, hidroxil-etilamidilo del ácido carboxílico, propilamidilo del ácido carboxílico, isopropilamidilo del ácido carboxílico, ciclopropilamidilo del ácido carboxílico, alilamidilo del ácido carboxílico, (furanilmetil)-amidilo del ácido carboxílico, piridinil-amidilo del ácido carboxílico, (piridinilmetil)-amidilo del ácido carboxílico, (dimetilaminoetil)-amidilo del ácido carboxílico, (dietilaminoetil)-amidilo del ácido carboxílico, (dietilaminopropil)-amidilo del ácido carboxílico, (metoxi-etil)-amidilo del ácido carboxílico, (metoxi-propil)-amidilo del ácido carboxílico, (etoxi-propil)-amidilo del ácido carboxílico, (metil-isoxazolil)-amidilo del ácido carboxílico, bis(metoxi-etil)-amidilo del ácido carboxílico, (cloro)(fluoro)-bencilamidilo del ácido carboxílico, éster etílico del ácido carboxílico, metoxi-propil-éster del ácido carboxílico, etoxi-propil-éster del ácido carboxílico, piridinilmetil-éster del ácido carboxílico, metil-piperidinil-metil-éster del ácido carboxílico, éster etílico del ácido oxo-acético, éster etílico del ácido oxo-propiónico, éster metílico del ácido oxo-propiónico, éster metílico del ácido oxo-pentanoico, éster etílico del ácido carbonil-amino-propiónico, metil-sulfonilo, metil-sulfonil-metil-sulfonilo, trifenil-sulfonilo y bromo-piridinil-sulfonilo»;

a condición de que si R1, R2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un «heterociclilo» que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes, el «heterociclilo» no se selecciona a partir del grupo compuesto por: «(4-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico, (3-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico, (4-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico y (3-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico»;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

4. Derivado de piridopirimidina según la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde:

R3 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

(i) «hidrógeno, alquilo, metilo, -CF<sub>3</sub>, -CHO, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH-X278, -C(O)NX279X280, -C(O)O-X281, -X282-OH, -CH<sub>2</sub>-OH, -X283-NHX284, -CH<sub>2</sub>-NHX285, -X286-NX287X288 y -CH<sub>2</sub>-NX289X290»;

donde X278, X279, X280, X281, X282, X283, X284, X285, X286, X287, X288, X289 y X290 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

5. Derivado de piridopirimidina según la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde:

R4 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

(i) «hidrógeno, alquilo, metilo, -X291-NHX292 y -X293-NX294X295»;

donde X291, X292, X293, X294 y X295 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

5 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

6. Derivado de piridopirimidina según la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde:

R5, R6 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

(i) «hidrógeno, alquilo y metilo»;

10 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

7. Derivado de piridopirimidina según la fórmula (I) según la reivindicación 1, donde:

Ar se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

(i) «fenilo y piridilo»,

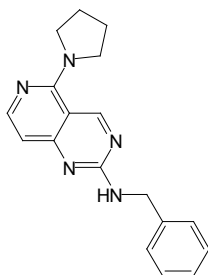
15 donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente cada uno con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «halógeno, -F, -Cl, alquilo, metilo -O-X296 y metoxi»,

donde X296 se selecciona a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo»;

20 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

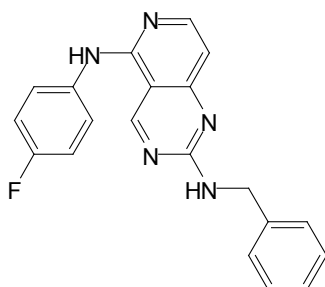
8. Derivado de piridopirimidina seleccionado a partir del grupo compuesto por:

**Compuesto  
1**



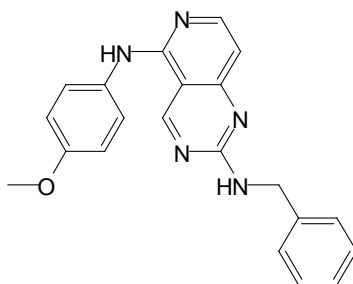
Bencil-(5-pirrolidin-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
2**



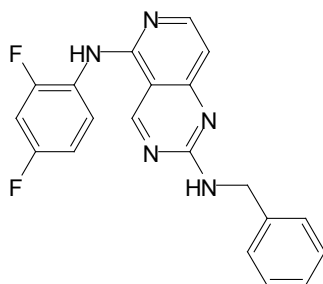
N2-Bencil-N5-(4-fluorofenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
3**



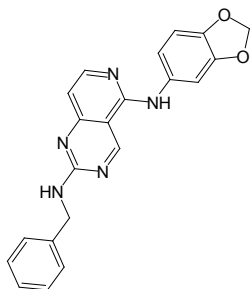
N2-Bencil-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
4**



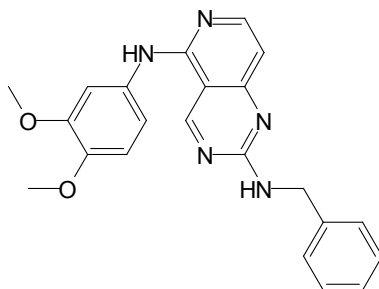
N2-Bencil-N5-(2,4-difluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
5**



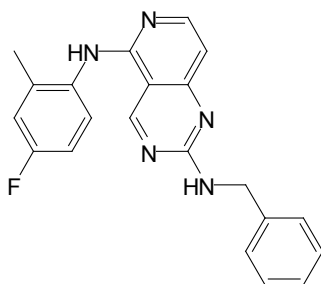
N5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N2-bencil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
6**



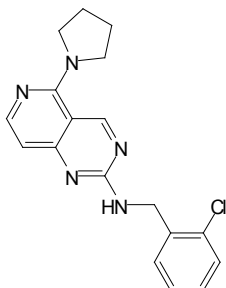
N2-Bencil-N5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
7**



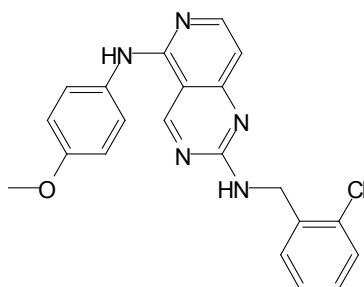
N2-Bencil-N5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
8**



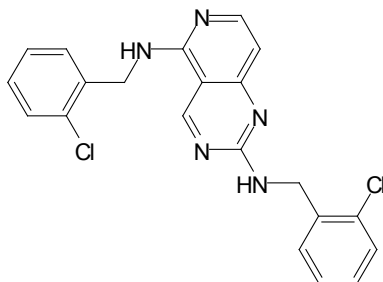
(2-Cloro-bencil)-(5-pirrolidin-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
9**



N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(4-metoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

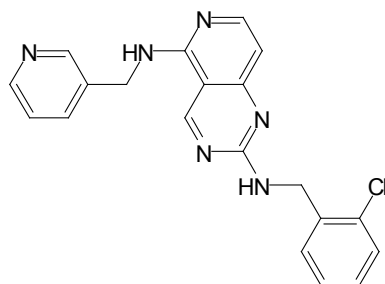
**Compuesto  
10**



N2,N5-Bis-(2-cloro-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

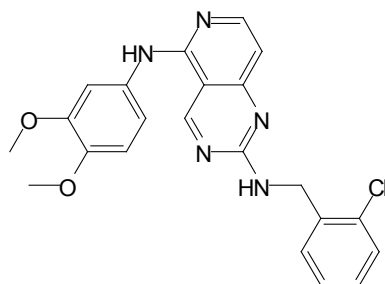


**Compuesto  
11**



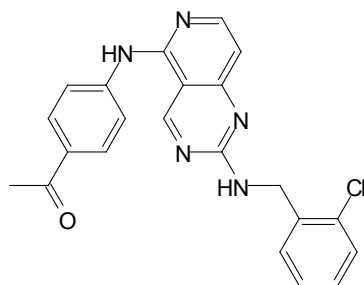
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
piridin-3-ilmetil-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
12**



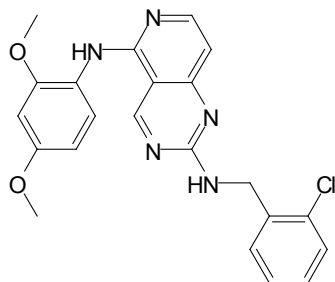
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
(3,4-dimetoxi-fenil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
13**



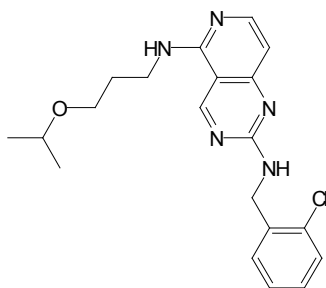
1-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-ilamino]-  
fenil}-etanona

**Compuesto  
14**



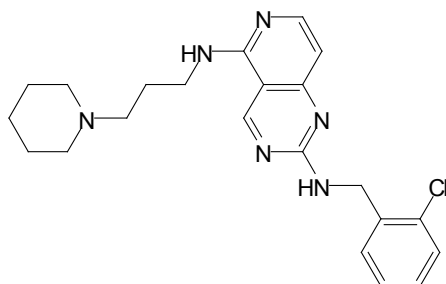
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
(2,4-dimetoxi-fenil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
15**



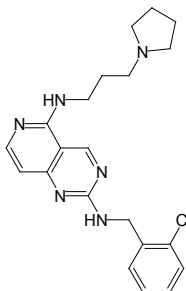
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3-isopropoxi-propil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
16**



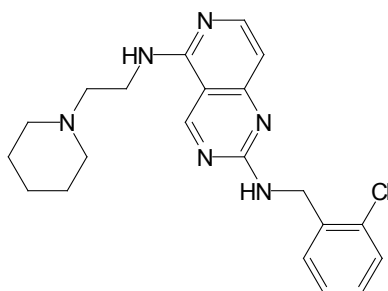
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3-piperidin-1-il-propil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
17**



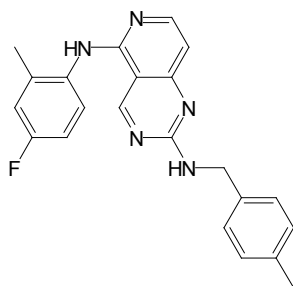
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
18**



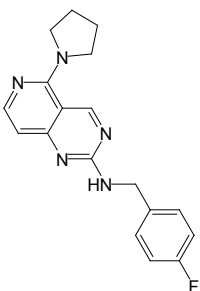
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-piperidin-1-il-etil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
19**



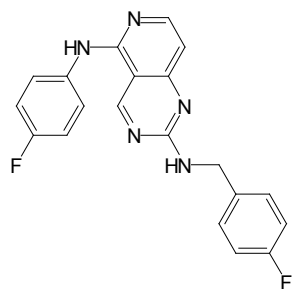
N5-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-N2-(4-metil-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
20**



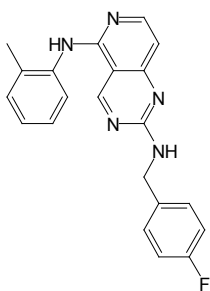
(4-Fluoro-bencil)-(5-pirrolidin-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
21**



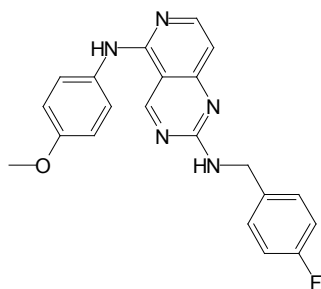
N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-(4-fluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
22**



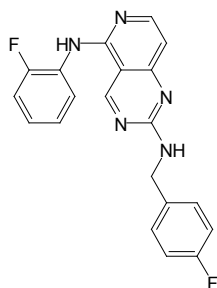
N2-(4-Fluoro-bencil)-N5-o-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
23**



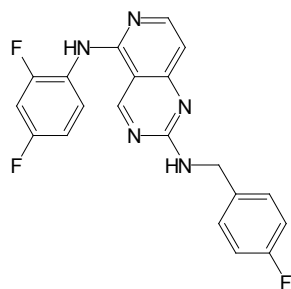
N2-(4-Fluoro-bencil)-  
N5-(4-metoxi-fenil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
24**



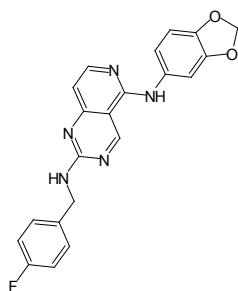
N2-(4-Fluoro-bencil)-  
N5-(2-fluoro-fenil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
25**



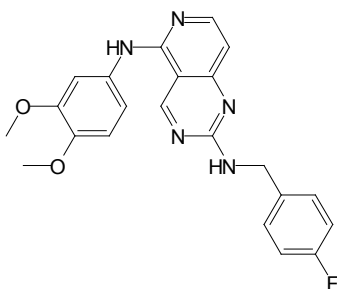
N5-(2,4-Difluoro-fenil)-  
N2-(4-fluoro-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
26**



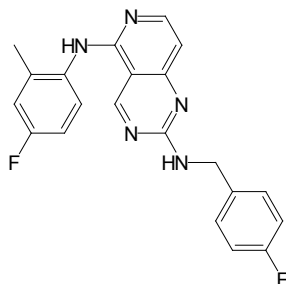
N5-Benzo[1,3]dioxol-5-  
il-N2-(4-fluoro-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
27**



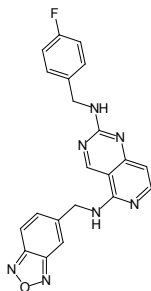
**N5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-  
N2-(4-fluoro-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
28**



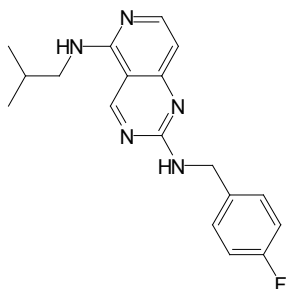
**N2-(4-Fluoro-bencil)-  
N5-(4-fluoro-2-metil-  
fenil)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
29**



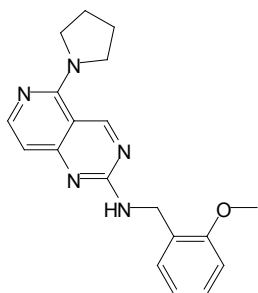
**N5-Benzo[1,2,5]-  
oxadiazol-5-ilmetil-N2-  
(4-fluoro-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
30**



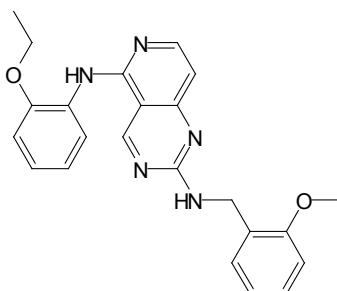
**N2-(4-Fluoro-bencil)-  
N5-isobutil-pirido[4,3-  
d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
31**



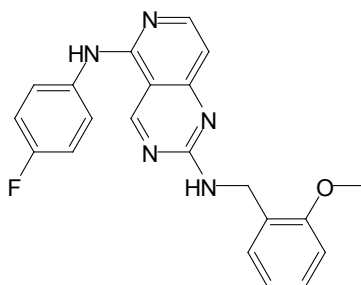
(2-Metoxi-bencil)-(5-pirrolidin-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
32**



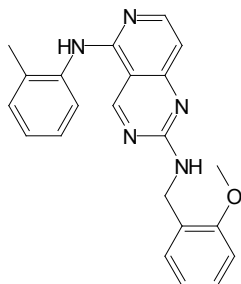
N5-(2-Etoxi-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
33**



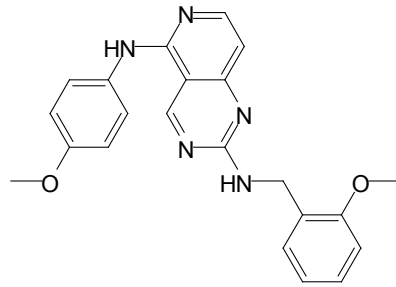
N5-(4-Fluoro-fenil)-N2-(2-metoxi-bencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
34**



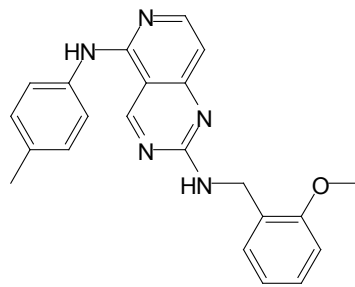
N2-(2-Metoxi-bencil)-N5-o-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
35**



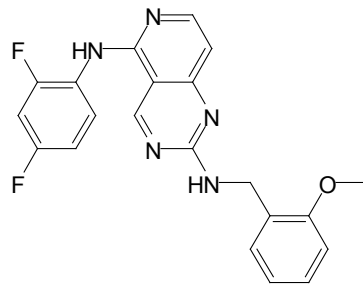
**N2-(2-Metoxi-bencil)-  
N5-(4-metoxi-fenil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
36**



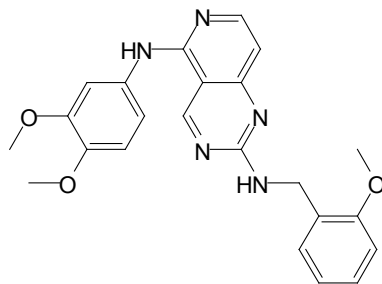
**N2-(2-Metoxi-bencil)-  
N5-p-tolil-pirido[4,3-  
d]pirimidin-2,5-diamina**

**Compuesto  
37**



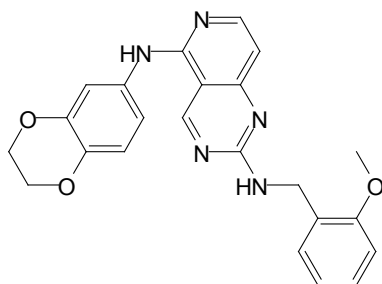
**N5-(2,4-Difluoro-fenil)-  
N2-(2-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
38**



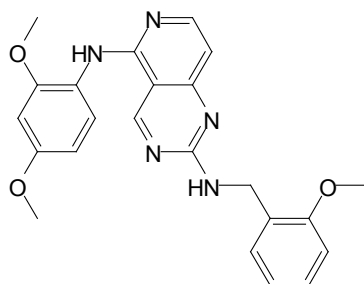
**N5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-  
N2-(2-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
39**



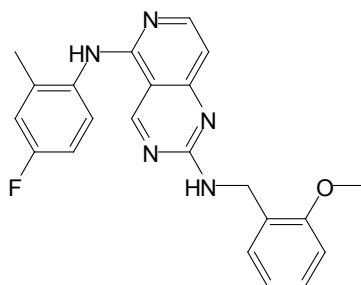
N5-(2,3-Dihidro-  
benzo[1,4]dioxin-6-il)-  
N2-(2-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
40**



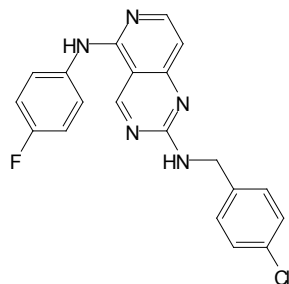
N5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-  
N2-(2-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
41**



N5-(4-Fluoro-2-metil-  
fenil)-N2-(2-metoxi-  
bencil)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-2,5-diamina

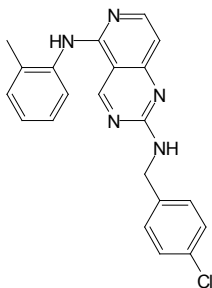
**Compuesto  
42**



N2-(4-Cloro-bencil)-N5-  
(4-fluoro-fenil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

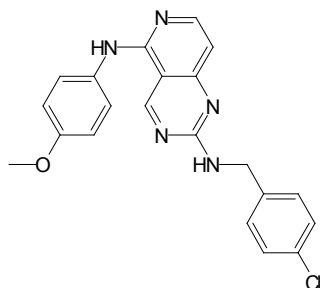


**Compuesto  
43**



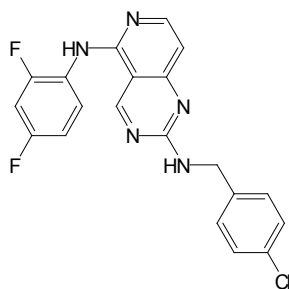
N2-(4-Cloro-bencil)-N5-  
o-tolil-pirido[4,3-  
d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
44**



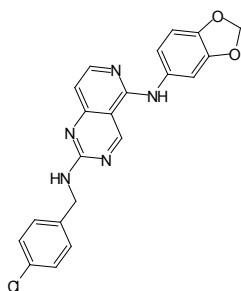
N2-(4-Cloro-bencil)-N5-  
(4-metoxi-fenil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
45**



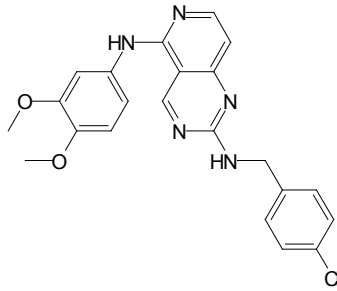
N2-(4-Cloro-bencil)-N5-  
(2,4-difluoro-fenil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
46**



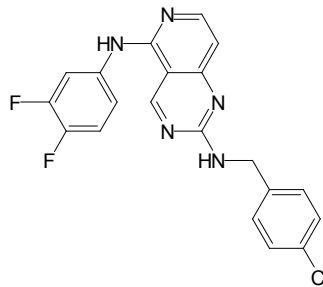
N5-Benzo[1,3]dioxol-5-  
il-N2-(4-cloro-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
47**



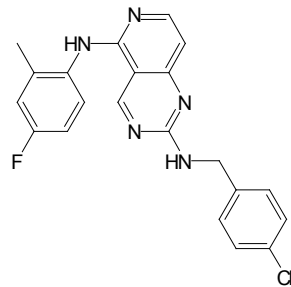
N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
48**



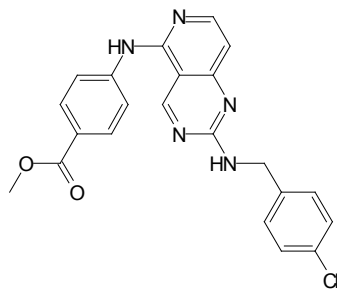
N2-(4-Cloro-bencil)-N5-(3,4-difluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
49**



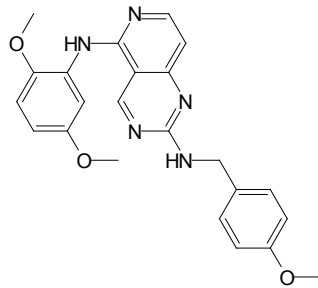
N2-(4-Cloro-bencil)-2,5-N5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
50**



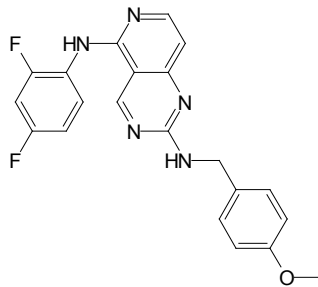
Éster metílico del ácido 4-[2-(4-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ilamino]-benzoico

**Compuesto  
51**



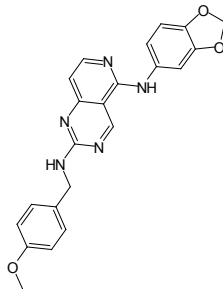
**N5-(2,5-Dimetoxi-fenil)-  
N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
52**



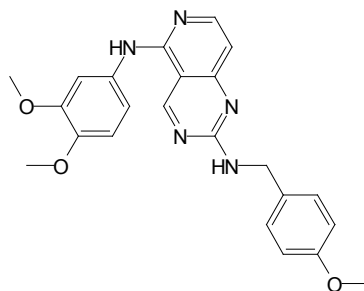
**N5-(2,4-Difluoro-fenil)-  
N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
53**



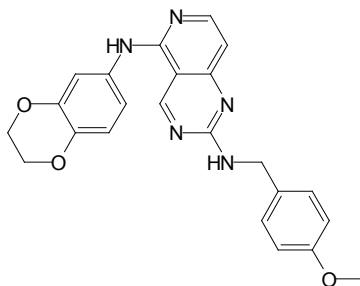
**N5-Benzo[1,3]dioxol-5-  
il-N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
54**



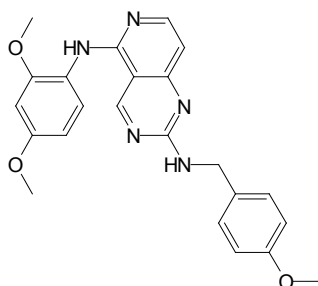
**N5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-  
N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina**

**Compuesto  
55**



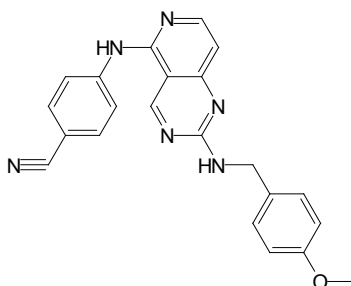
N5-(2,3-Dihidro-  
benzo[1,4]dioxin-6-il)-  
N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
56**



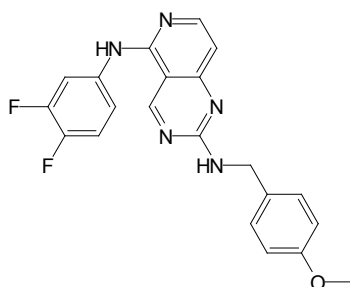
N5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-  
N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
57**



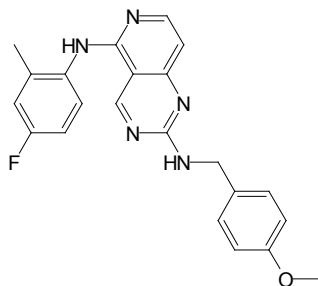
4-[2-(4-Metoxi-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-ilamino]-  
benzonitrilo

**Compuesto  
58**



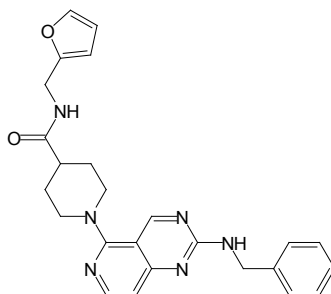
N5-(3,4-Difluoro-fenil)-  
N2-(4-metoxi-bencil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
59**



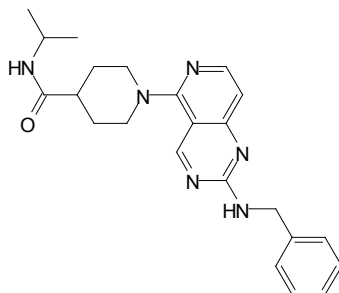
N5-(4-Fluoro-2-metilfenil)-N2-(4-metoxibencil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
60**



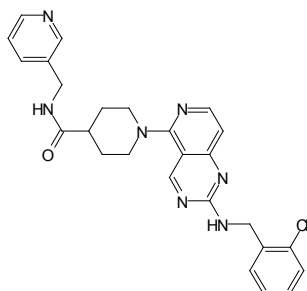
(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-bencilamino-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
61**



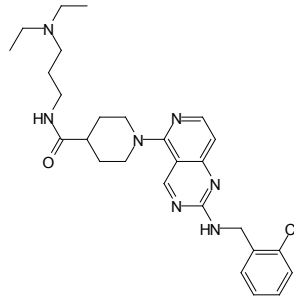
Isopropilamida del ácido 1-(2-bencilamino-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
62**



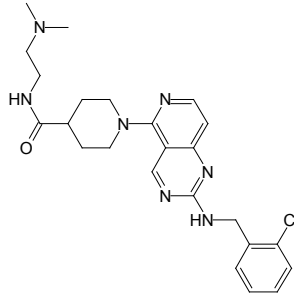
(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2-clorobencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto 63**



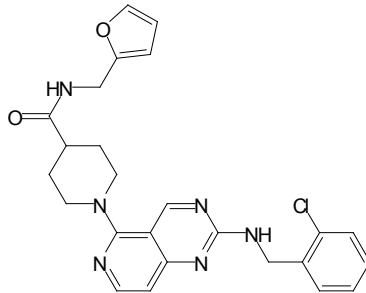
(3-Diethylamino-propil)-  
amida del ácido 1-[2-  
(2-cloro-bencilamino)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperidin-4-  
carboxílico

**Compuesto 64**



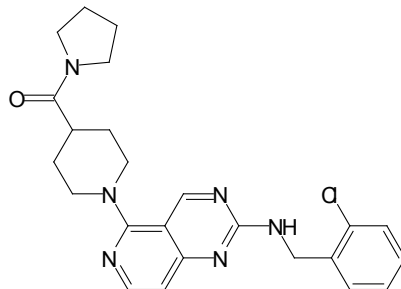
(2-Dimetilamino-etil)-  
amida del ácido 1-[2-  
(2-cloro-bencilamino)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperidin-4-  
carboxílico

**Compuesto 65**



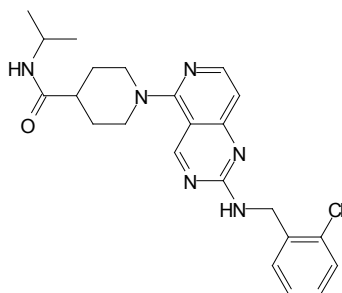
(Furan-2-ilmetil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto 66**



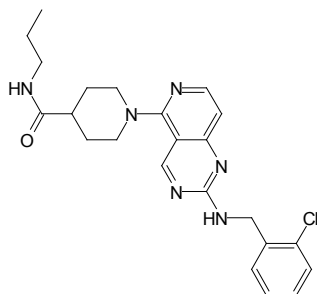
{1-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-il}-pirrolidin-  
1-il-metanona

**Compuesto  
67**



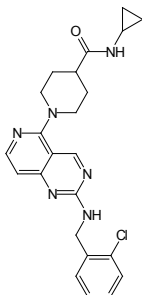
Isopropilamida del  
ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
68**



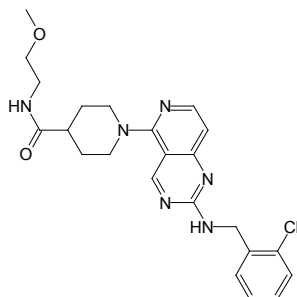
Propilamida del ácido  
1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
69**



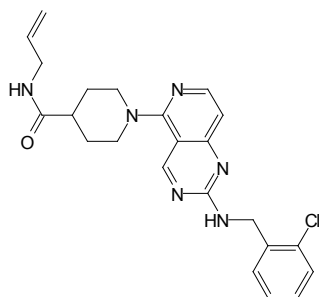
Ciclopropilamida del  
ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
70**



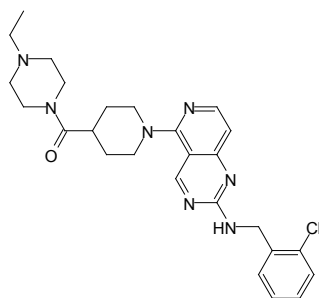
(2-Metoxi-etil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
71**



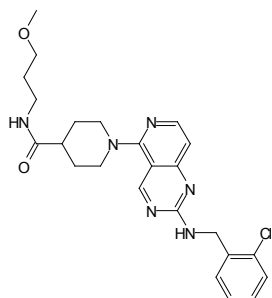
Alilamida del ácido 1-[2-(2-clorobencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
72**



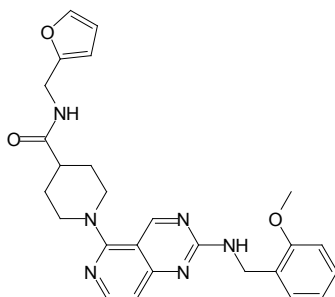
{1-[2-(2-clorobencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-(4-etilpiperacin-1-il)-metanona

**Compuesto  
73**



(3-Metoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-clorobencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

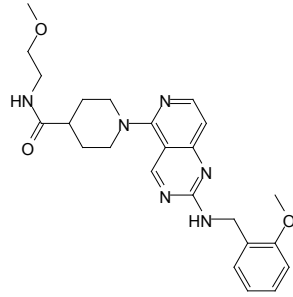
**Compuesto  
74**



(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2-metoxibencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

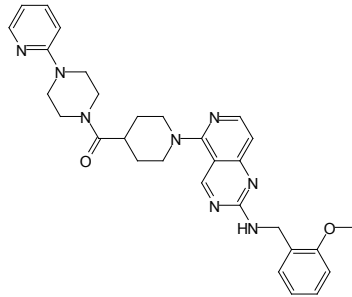


**Compuesto  
75**



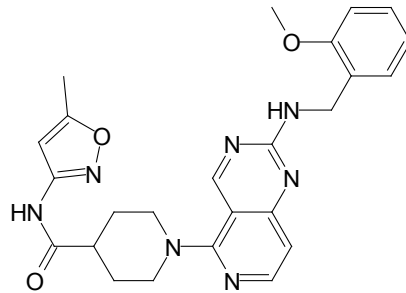
(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
76**



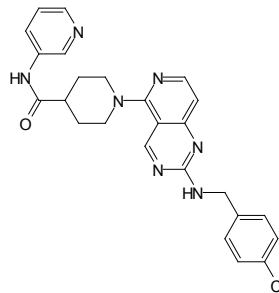
{1-[2-(2-Metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-metanona

**Compuesto  
77**



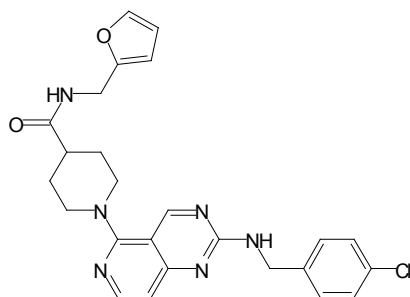
(5-Metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
78**



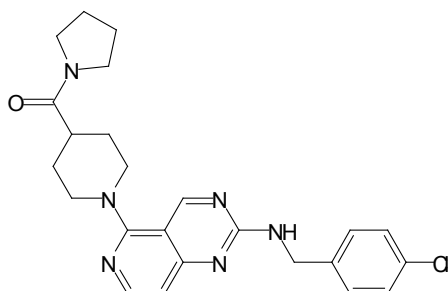
Piridin-3-ilamida del ácido 1-[2-(4-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
79**



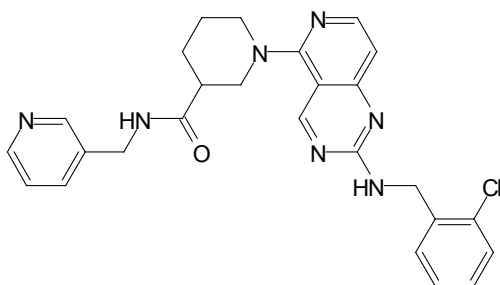
(Furan-2-ilmetil)-amida  
del ácido 1-[2-(4-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
80**



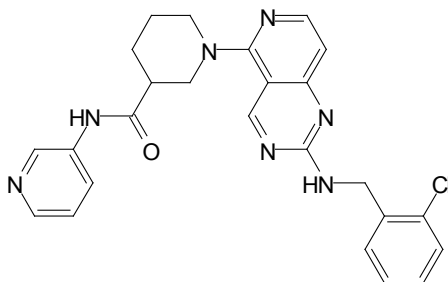
{1-[2-(4-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-il}-pirrolidin-  
1-il-metanona

**Compuesto  
81**



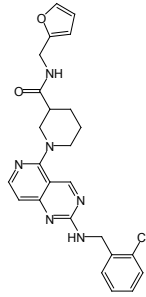
(Piridin-3-ilmetil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto  
82**



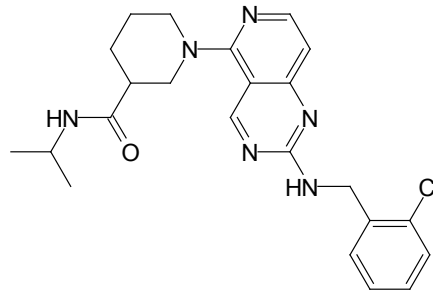
Piridin-3-ilamida del  
ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto  
83**



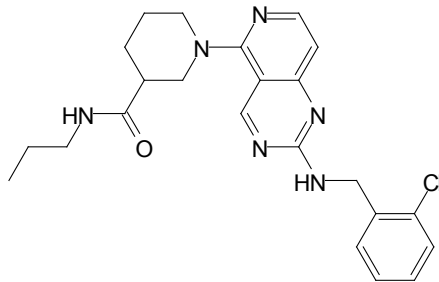
(Furan-2-ilmetil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto  
84**



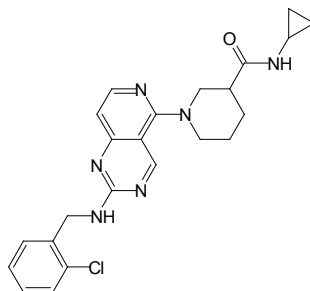
Isopropilamida del  
ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto  
85**



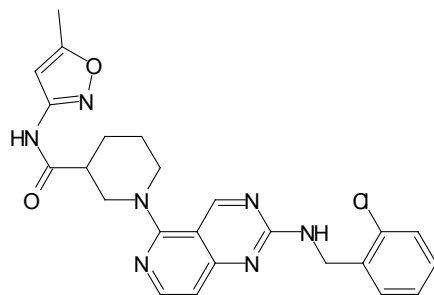
Propilamida del ácido  
1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto  
86**



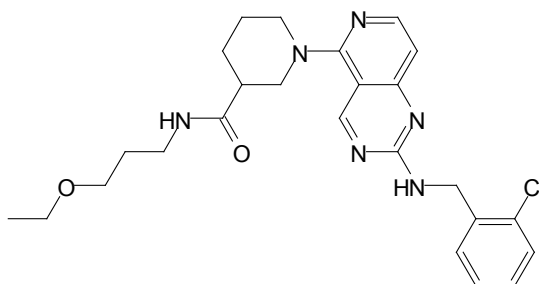
Ciclopropilamida del  
ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto 87**



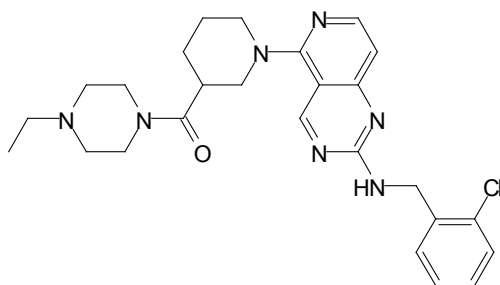
(5-Metil-isoxazol-3-il)-  
amida del ácido 1-[2-  
(2-cloro-bencilamino)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperidin-3-  
carboxílico

**Compuesto 88**



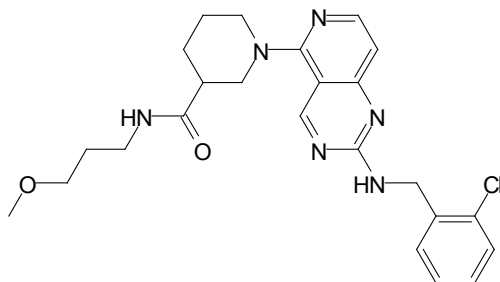
(3-Etoxi-propil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto 89**



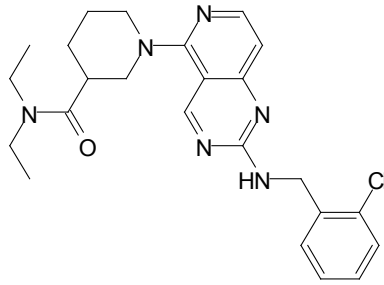
{1-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-il}-(4-etil-  
piperacin-1-il)-  
metanona

**Compuesto 90**



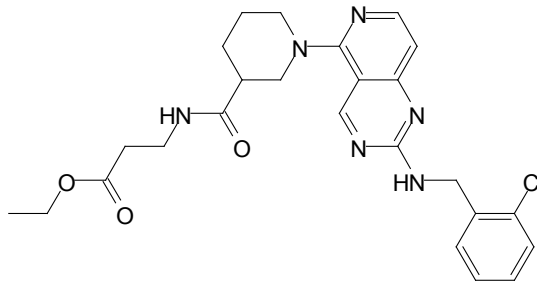
(3-Metoxi-propil)-amida  
del ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-3-carboxílico

**Compuesto 91**



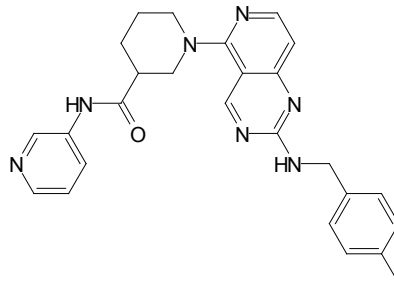
Dietilamida del ácido 1-[2-(2-clorobencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico

**Compuesto 92**



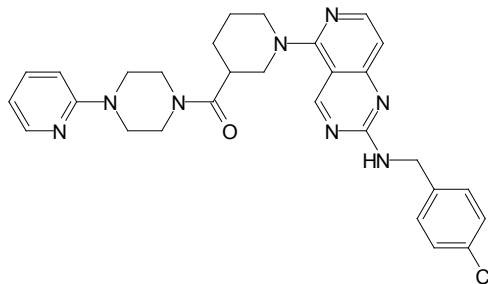
Éster etílico del ácido 3-({1-[2-(2-clorobencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carbonil}-amino)-propiónico

**Compuesto 93**



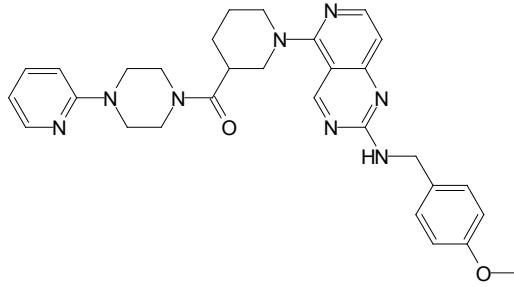
Piridin-3-ilamida del ácido 1-[2-(4-metilbencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-carboxílico

**Compuesto 94**



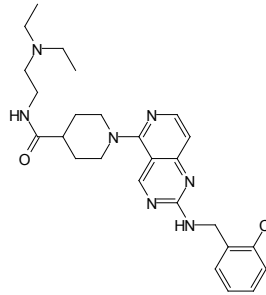
{1-[2-(4-Clorobencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-piridin-2-il)-piperacin-1-il)-metanona

**Compuesto  
95**



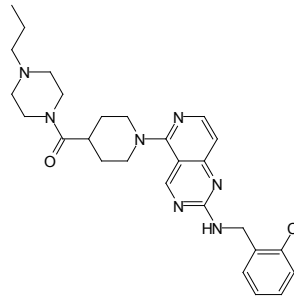
{1-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-metanona

**Compuesto  
96**



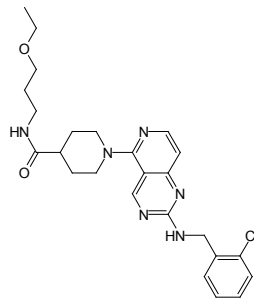
(2-Dietilamino-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
97**



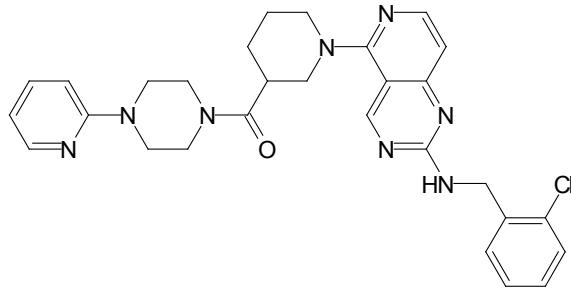
{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il}-(4-propil-piperacin-1-il)-metanona

**Compuesto  
98**



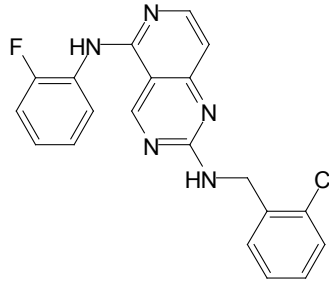
(3-Etoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
99**



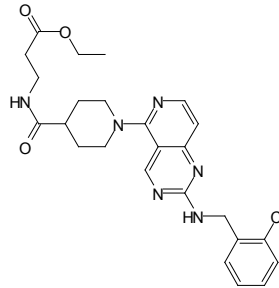
{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-metanona

**Compuesto  
100**



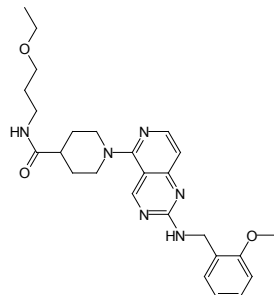
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-(2-fluoro-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diamina

**Compuesto  
101**



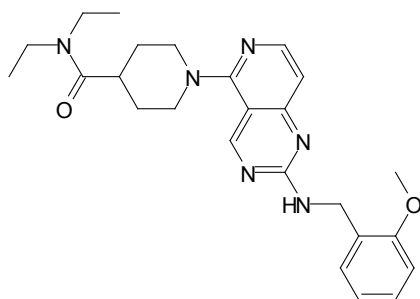
Éster etílico del ácido 3-({1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carbonil}-amino)-propiónico

**Compuesto  
102**



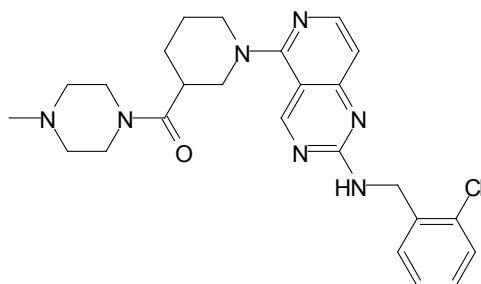
(3-Etoxi-propil)-amida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
103**



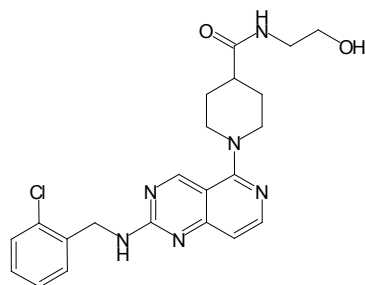
Dietilamida del ácido 1-[2-(2-metoxi-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
104**



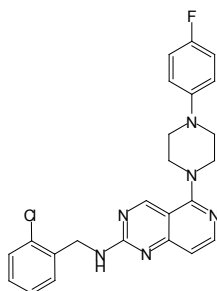
{1-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il}-(4-metil-piperacin-1-il)-metanona

**Compuesto  
105**



(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

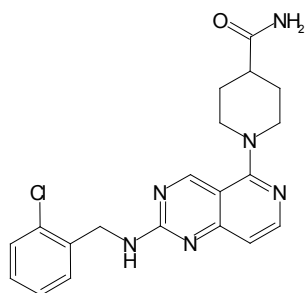
**Compuesto  
106**



(2-Cloro-bencil)-{5-[4-(4-fluoro-fenil)-piperacin-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

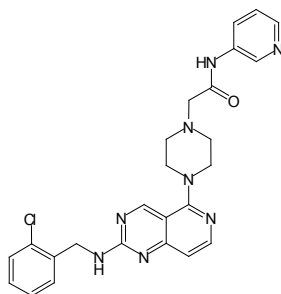


**Compuesto  
107**



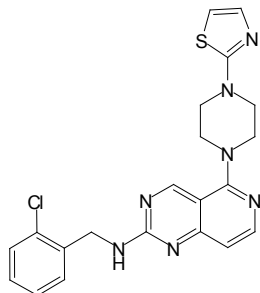
Amida del ácido 1-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
108**



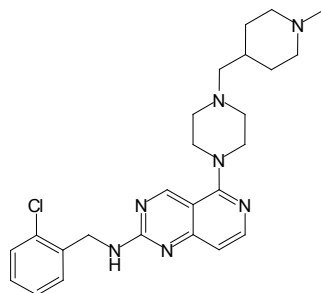
2-[4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il]-N-piridin-3-il-acetamida

**Compuesto  
109**



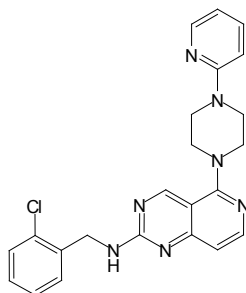
(2-Cloro-bencil)-[5-(4-tiazol-2-il)-piperacin-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
110**



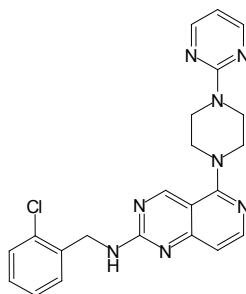
(2-Cloro-bencil)-{5-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-piperacin-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
111**



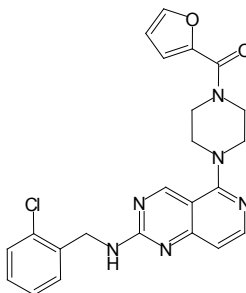
(2-Cloro-bencil)-[5-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina

**Compuesto  
112**



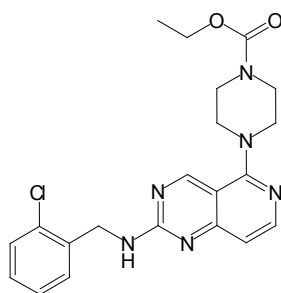
(2-Cloro-bencil)-[5-(4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina

**Compuesto  
113**



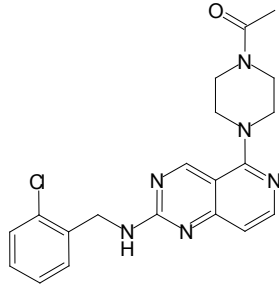
{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-furan-2-il-metanona

**Compuesto  
114**



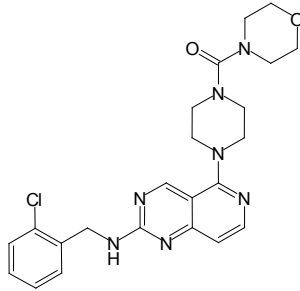
Éster etílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico

**Compuesto  
115**



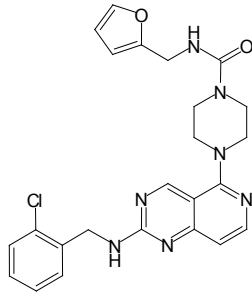
1-[4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il]-etanona

**Compuesto  
116**



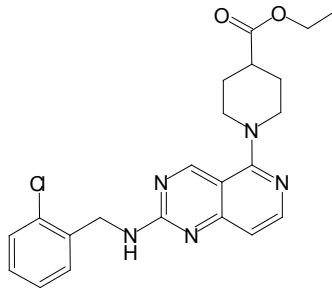
{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-morfolin-  
4-il-metanona

**Compuesto  
117**



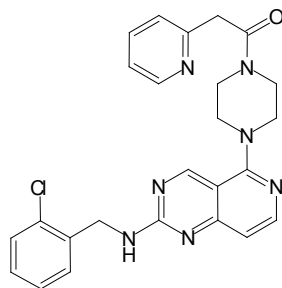
(Furan-2-ilmetil)-amida  
del ácido 4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-carboxílico

**Compuesto  
118**



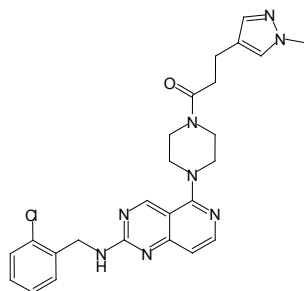
Éster etílico del ácido  
1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
119**



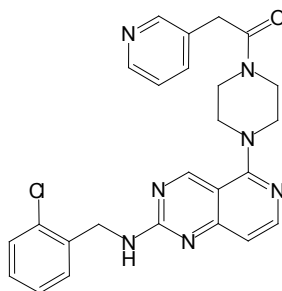
1-{4-[2-(2-Chloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-2-piridin-  
2-il-etanona

**Compuesto  
120**



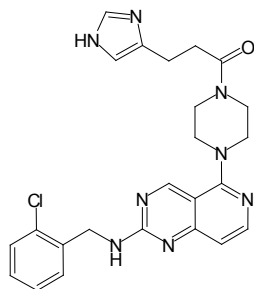
1-{4-[2-(2-Chloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-3-(1-  
metil-1H-pirazol-4-il)-  
propan-1-ona

**Compuesto  
121**



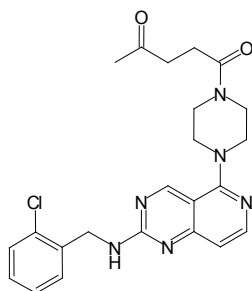
1-{4-[2-(2-Chloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-2-piridin-  
3-il-etanona

**Compuesto  
122**



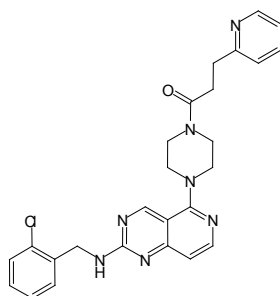
1-{4-[2-(2-Chloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-3-(1H-  
imidazol-4-il)-propan-1-  
ona

**Compuesto  
123**



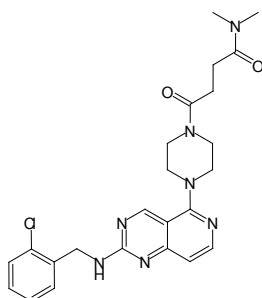
1-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-pentano-  
1,4-diona

**Compuesto  
124**



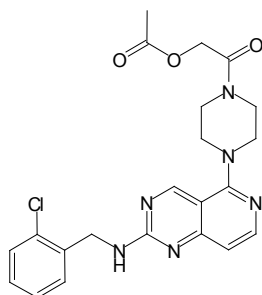
1-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-3-piridin-  
2-il-propan-1-ona

**Compuesto  
125**



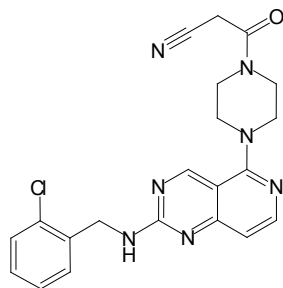
4-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-N,N-  
dimetil-4-oxo-  
butiramida

**Compuesto  
126**



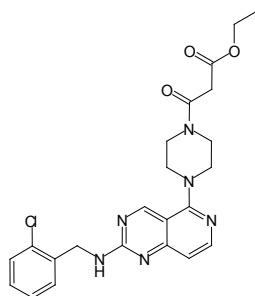
Éster etílico del ácido  
2-{4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-2-oxo-  
acético

**Compuesto  
128**



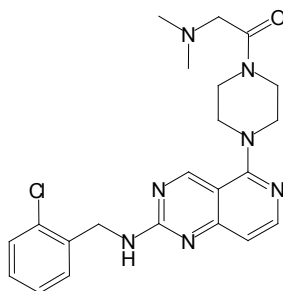
3-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-oxo-  
propionitrilo

**Compuesto  
129**



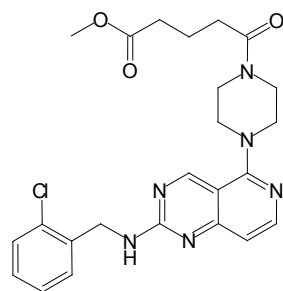
Éster etílico del ácido  
3-{4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-3-oxo-  
propiónico

**Compuesto  
130**



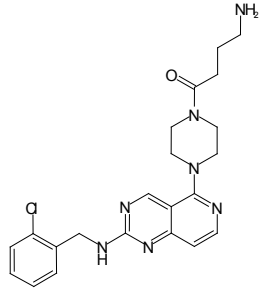
1-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-2-  
dimetilamino-etanona

**Compuesto  
131**



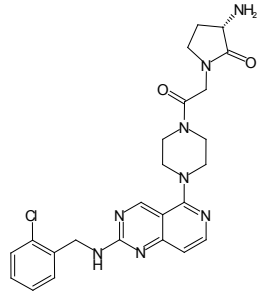
Éster metílico del ácido  
5-{4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-5-oxo-  
pentanoico

**Compuesto  
132**



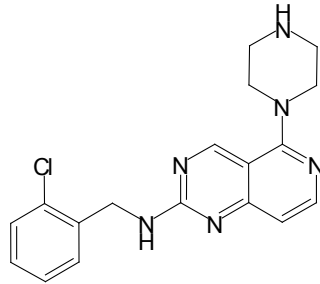
4-Amino-1-{4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-butan-1-ona

**Compuesto  
133**



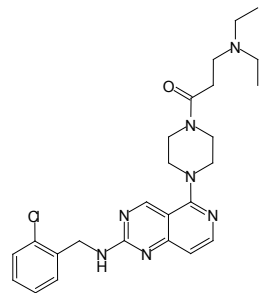
(S)-3-Amino-1-(2-{4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidin-2-ona

**Compuesto  
134**



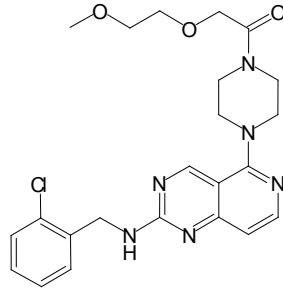
(2-Cloro-bencil)-(5-piperacin-1-il-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
135**



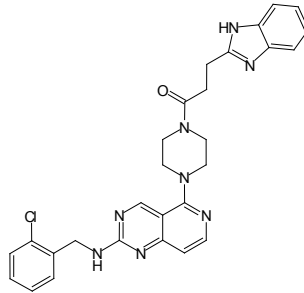
1-{4-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-il}-3-dimetilamino-propan-1-ona

**Compuesto  
136**



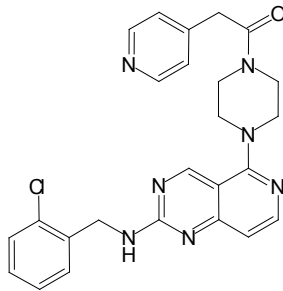
1-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-2-(2-  
metoxi-etoxi)-etanona

**Compuesto  
137**



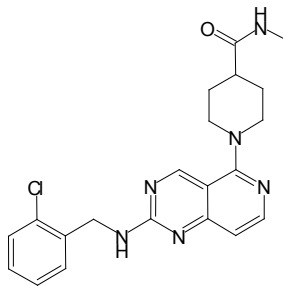
3-(1H-Benzoimidazol-  
2-il)-1-{4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-propan-  
1-ona

**Compuesto  
138**



1-{4-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il}-2-piridin-  
4-il-etanona

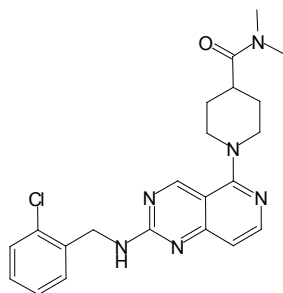
**Compuesto  
139**



Metilamida del ácido 1-  
[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

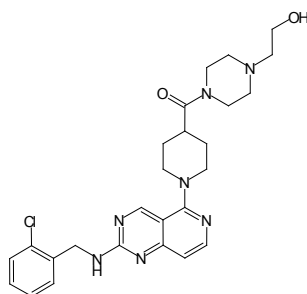


**Compuesto  
140**



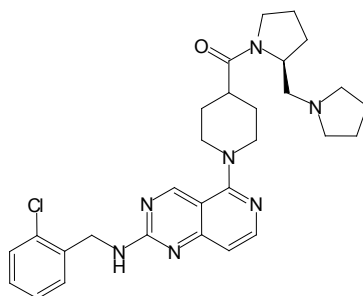
Dimetilamida del ácido  
1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
141**



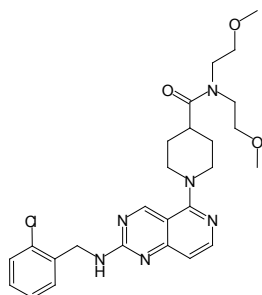
{1-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-il]-[4-(2-  
hidroxi-etil)-piperacin-1-  
il]-metanona

**Compuesto  
142**



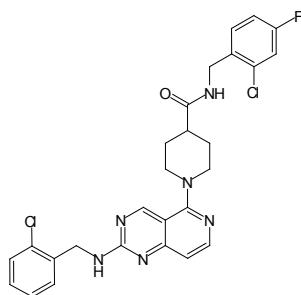
{1-[2-(2-Cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-il]-((S)-2-  
pirrolidin-1-ilmetil-  
pirrolidin-1-il)-  
metanona

**Compuesto  
143**



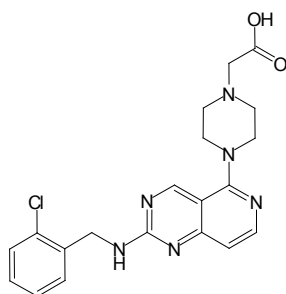
Bis-(2-metoxi-etil)-  
amida del ácido 1-[2-  
(2-cloro-bencilamino)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-5-  
il]-piperidin-4-  
carboxílico

**Compuesto  
144**



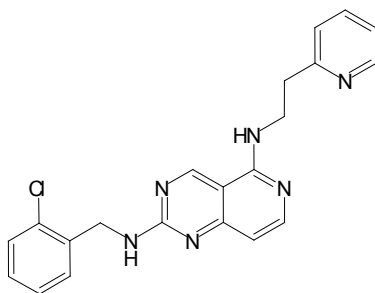
2-Cloro-4-fluoro-  
bencilamida del ácido  
1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperidin-4-carboxílico

**Compuesto  
145**



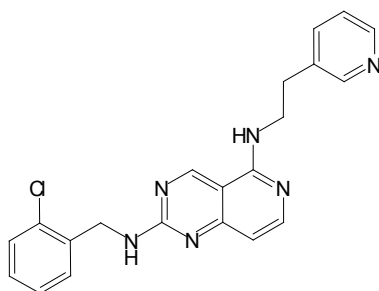
Ácido {4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-il]-acético

**Compuesto  
146**



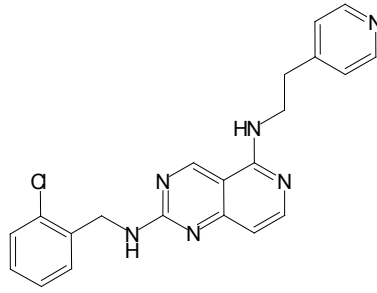
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
(2-piridin-2-il-etil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
147**



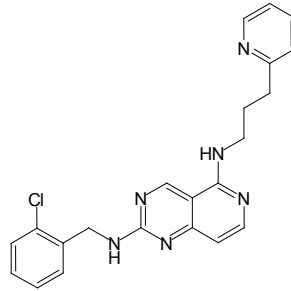
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
(2-piridin-3-il-etil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
148**



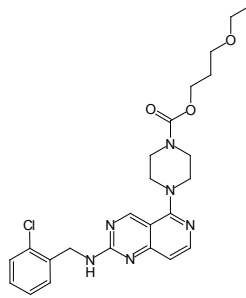
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
(2-piridin-4-il-etil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
149**



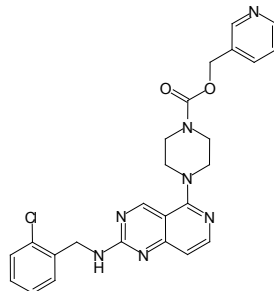
N2-(2-Cloro-bencil)-N5-  
(3-piridin-2-il-propil)-  
pirido[4,3-d]pirimidin-  
2,5-diamina

**Compuesto  
150**



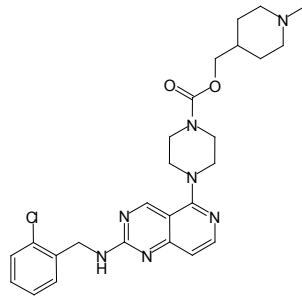
Éster 3-etoxi-propílico  
del ácido 4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-carboxílico

**Compuesto  
151**



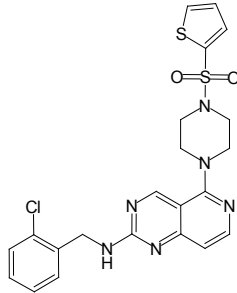
Éster piridin-3-ilmetílico  
del ácido 4-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il]-  
piperacin-1-carboxílico

**Compuesto  
152**



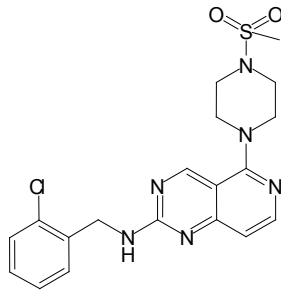
Éster 1-metil-piperidin-4-ilmetílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico

**Compuesto  
153**



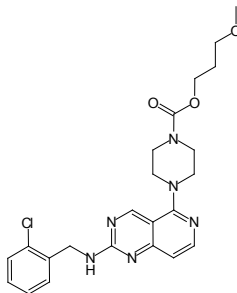
(2-Cloro-bencil)-(5-[4-(tiofen-2-sulfonil)-piperacin-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

**Compuesto  
154**



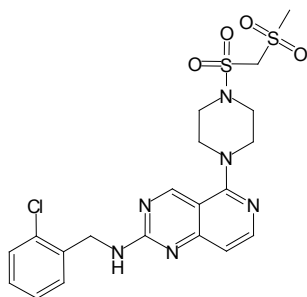
(2-Cloro-bencil)-[5-(4-metanosulfonil)-piperacin-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina

**Compuesto  
155**



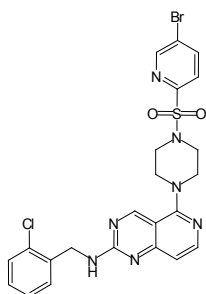
Éster 3-metoxi-propílico del ácido 4-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il]-piperacin-1-carboxílico

Compuesto  
156



(2-Cloro-bencil)-[5-(4-metanosulfonyl-piperacin-1-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina

Compuesto  
157



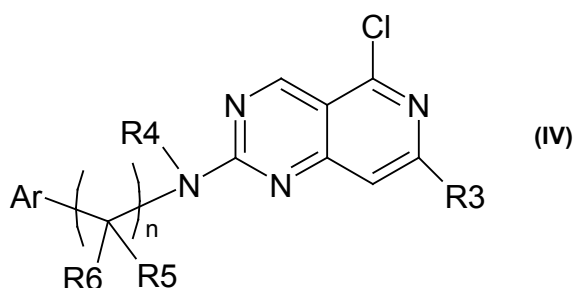
{5-[4-(5-Bromo-piridin-2-sulfonyl)-piperacin-1-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-(2-cloro-bencil)-amina

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

9. Proceso para la preparación de un derivado de piridopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende las etapas de:

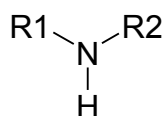
- 5 f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) (9) donde Ar, R3, R4, R5, R6 y n son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7

10



con un compuesto de fórmula (V) (10)

15



(V)

20

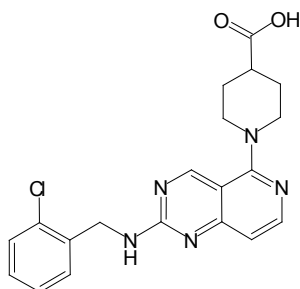
donde R1, R2 son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para obtener un compuesto de fórmula (I) (11) según se define en cualquier de las reivindicaciones 1 a 8 y 10.

10. Medicamento que comprende al menos un derivado de piridopirimidina según cualquier de las reivindicaciones 1 a 8 y/o que comprende adicionalmente al menos uno de los siguientes derivados de piridopirimidina:

i) derivados de piridopirimidina según la fórmula (I) como se reivindica en cualquier de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizados porque si R1, R2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un «heterociclilo» que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes Z idénticos o diferentes, el «heterociclilo» contiene adicionalmente «(4-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico, (3-carboxi-piperidin-1-ilo) del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico, (4-etilcarboxiato-piperidin-1-il) del éster etílico del ácido 4-piperidin-1-il-carboxílico y (3-etilcarboxiato-piperidin-1-ilo) del éster etílico del ácido 3-piperidin-1-il-carboxílico»;

ii)

**Compuesto  
127**



Ácido 1-[2-(2-cloro-  
bencilamino)-pirido[4,3-  
d]pirimidin-5-il)-  
piperidin-4-carboxílico

11. Medicamento que comprende al menos un derivado de piridopirimidina según cualquier de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas, que están causadas, mediadas y/o se propagan mediante el aumento de los niveles de ácido lisofosfatídico y/o la activación de la autotaxina.

12. Medicamento que comprende al menos un derivado de piridopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinoma corpus, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, angiogénesis, arteriosclerosis, enfermedades oftálmicas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, curación de heridas y/o rechazo de trasplantes».

13. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que dicho medicamento contiene al menos un principio farmacológicamente activo adicional.

14. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos un principio farmacológicamente activo adicional.

15. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de piridopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 que, opcionalmente, además comprende al menos un compuesto adicional que se selecciona a partir del grupo formado por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o principio farmacéuticamente activo adicional distinto al derivado de piridopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10.

16. Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de piridopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 10 y/o al menos una composición farmacéutica según la reivindicación 15 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo adicional distinto al derivado de piridopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10